FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE BORDEAUX

ANNÉE 1894 — 1895 N° 97.

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE

DU

SULFONAL

(Revue générale — Toxicologie)

THÈSE

POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

Présentée et soutenue publiquement le 26 Juillet 1895

PAR

Henri-Hermann-Marie-Edouard WOLTERS

LAURÉAT *(bis)* DE L'ÉCOLE DE MÉDECINE D'ALGER

Né le 12 Février 1868, à Saint-Denis-du-Sig (Province d'Oran)

Examinateurs de la Thèse..	MM. ARNOZAN	professeur,	*Président*
	COYNE	professeur,	*Juges*
	CASSAET	agrégé	*Juges*
	AUCHÉ	agrégé	*Juges*

Le Candidat répondra à toutes les questions qui lui seront faites sur les diverses parties de l'enseignement médical

BORDEAUX

IMPRIMERIE DU MIDI, P. CASSIGNOL

91, RUE PORTE-DIJEAUX, 91

—

1895

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE BORDEAUX

ANNÉE 1894 — 1895 N° 97.

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE

DU

SULFONAL

(Revue générale — Toxicologie)

THÈSE

POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

Présentée et soutenue publiquement le 26 Juillet 1895

PAR

Henri-Hermann-Marie-Edouard WOLTERS

LAURÉAT *(bis)* DE L'ÉCOLE DE MÉDECINE D'ALGER

Né le 12 Février 1868, à Saint-Denis-du-Sig (Province d'Oran)

Examinateurs de la Thèse..	MM. ARNOZAN	professeur,	*Président*
	COYNE	professeur,	*Juges*
	CASSAET	agrégé	*Juges*
	AUCHÉ	agrégé	*Juges*

Le Candidat répondra à toutes les questions qui lui seront faites sur les diverses parties de l'enseignement médical

BORDEAUX

IMPRIMERIE DU MIDI, P. CASSIGNOL

91, RUE PORTE-DIJEAUX, 91

1895

Faculté de Médecine et de Pharmacie de Bordeaux

M. PITRES..... Doyen.

PROFESSEURS

M. MICÉ.....
AZAM..... Professeurs honoraires

	Messieurs
Clinique interne	PICOT. PITRES.
Clinique externe	DEMONS. LANELONGUE.
Pathologie interne	DUPUY.
Pathologie et thérapeutique générales	VERGELY.
Thérapeutique	ARNOZAN.
Médecine opératoire	MASSE.
Clinique d'accouchements	MOUSSOUS.
Anatomie pathologique	COYNE.
Anatomie	BOUCHARD.
Anatomie générale et Histologie	VIAULT.
Physiologie	JOLYET.
Hygiène	LAYET.
Médecine légale	MORACHE.
Physique	BERGONIE.
Chimie	BLAREZ.
Histoire naturelle	GUILLAUD.
Pharmacie	FIGUIER.
Matière médicale	de NABIAS
Médecine expérimentale	FERRE.
Clinique ophtalmologique	BADAL.
Clinique des maladies chirurgicales des enfants	PIÉCHAUD.
Clinique gynécologique	BOURSIER.

AGRÉGÉS EN EXERCICE

SECTION DE MÉDECINE	
Pathologie interne et Médecine légale	MOUSSOUS. DUBREUILH. MESNARD. CASSAET. AUCHE.
SECTION DE CHIRURGIE ET ACCOUCHEMENTS	
Pathologie externe	POUSSON. DENUCE. VILLAR.
Accouchements	RIVIÈRE. CHAMBRELENT.
SECTION DES SCIENCES ANATOMIQUES ET PHYSIOLOGIQUES	
Anatomie et Physiologie	PRINCETEAU.
Histoire naturelle	N.
SECTION DES SCIENCES PHYSIQUES	N.
Physique	SIGALAS.
Chimie et Toxicologie	DENIGES.
Pharmacie	BARTHE.

COURS COMPLÉMENTAIRES

Clinique int. des enf.	MM. MOUSSOUS	Maladies mentales	MM. RÉGIS.
Clinique des maladies syphilitiques et cutanées	DUBREUILH	Pathologie externe	DENUCE
		Accouchements	RIVIÈRE
Cliniq. des maladies des voies urin.	POUSSON	Chimie	DENIGÈS
Mal. du larynx, des oreilles et du nez	MOURE	Zoologie	BEILLE

Le Secrétaire de la Faculté : LEMAIRE.

Par délibération du 5 août 1879, la Faculté a arrêté que les opinions émises dans les Thèses qui lui sont présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner ni approbation ni improbation.

A LA MÉMOIRE DE MON PÈRE ET DE MA SŒUR,

DE MES ONCLES CHARRIER, F. ET C. DÜRR

A MA MÈRE

Faible témoignage de profonde reconnaissance et d'affection filiale.

A MON FRÈRE GEORGES WELSCH

A MES TANTES

A MA MARRAINE MADAME H. CHARRIER

A MON ONCLE H. WOLTERS

PROFESSEUR AGRÉGÉ D'HISTOIRE ET DE GÉOGRAPHIE

AU LYCÉE DE CONSTANTINE

A MON MEILLEUR AMI ADOLPHE BAENZIGER

A MES AMIS LES DOCTEURS GOINARD ET ROUQUET

A MONSIEUR LE DOCTEUR SALIÈGES

MÉDECIN DE L'HOPITAL CIVIL DE MUSTAPHA

A MONSIEUR LE DOCTEUR H. MERZ

PROFESSEUR DE CLINIQUE OBSTÉTRICALE A L'ÉCOLE DE MÉDECINE D'ALGER

A MONSIEUR LE DOCTEUR P. COŸNE

PROFESSEUR D'ANATOMIE PATHOLOGIQUE A LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE BORDEAUX

OFFICIER DE L'INSTRUCTION PUBLIQUE

A MES MAITRES DE L'ÉCOLE DE MÉDECINE D'ALGER

ET DE LA FACULTÉ DE BORDEAUX

A mon Président de Thèse

MONSIEUR LE DOCTEUR ARNOZAN

PROFESSEUR DE THÉRAPEUTIQUE A LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE BORDEAUX

MÉDECIN DES HOPITAUX

OFFICIER D'ACADÉMIE

INTRODUCTION

Devant l'abandon dans lequel semble être tombée l'étude du sulfonal, ce remède autour duquel on fit tant de bruit il y a quelques années, M. le professeur Arnozan nous engagea à présenter un travail d'ensemble de la question et à examiner les avantages et les inconvénients que l'on peut retirer de l'administration de cet hypnotique ; il nous conseilla en outre d'étudier la toxicologie de ce corps. Nous n'avons point, dans ce modeste travail, la prétention d'avoir apporté une lumière complète sur ce côté si délicat de l'histoire du sulfonal ; nous nous estimerons heureux, si un travail souvent aridé de traduction et des expériences trop peu nombreuses entreprises sous le contrôle d'un éminent praticien nous concilient la bienveillance de nos juges.

Nous avons divisé notre thèse de la façon suivante :

Dans un premier chapitre, nous avons fait un exposé historique succinct, mais complet, nous l'espérons du moins, des recherches publiées sur le sulfonal.

Un second chapitre sera consacré à la chimie de ce corps.

Dans le troisième chapitre nous étudierons son action physiologique.

Le quatrième sera réservé à l'étude des effets thérapeutiques, et des indications de l'emploi du sulfonal.

Dans le cinquième chapitre, nous réunirons les faits d'intoxication aiguë ou chronique.

Dans le sixième et dernier chapitre, nous rapporterons des expériences personnelles.

Mais avant d'aborder notre sujet, qu'il nous soit permis, parvenu au terme de nos études médicales, d'accomplir un devoir bien doux, celui d'exprimer à tous nos maîtres de l'Ecole d'Alger, nos meilleurs sentiments de reconnaissance pour la bienveillance avec laquelle ils nous ont toujours guidé dans nos études.

Nous remercions particulièrement MM. les professeurs Rey, Trabut, Gémy, Caussanel, Moreau, Vincent et Ramakers.

Qu'il nous soit permis de payer un juste tribut de gratitude à M. le docteur Salièges et à M. le professeur Merz pour l'extrême bonté qu'ils n'ont cessé de nous témoigner dans le cours de nos études et durant notre séjour à l'Hôpital civil de Mustapha.

Que notre tante M^me^ Christiaen Dürr et notre ami le docteur Bernard Lowitz, médecin de 2^me^ classe des colonies, reçoivent nos plus vifs remerciements pour le précieux concours qu'ils nous ont prêté dans la traduction d'auteurs anglais.

Nous remercions également M. le docteur Ferré, professeur de médecine expérimentale à la Faculté, pour l'excessive obligeance avec laquelle il a mis à notre disposition son laboratoire et l'aide de ses conseils autorisés.

Nous n'oublierons jamais l'intérêt que nous a toujours porté M. le professeur Coyne, et nous sommes heureux de pouvoir lui témoigner ici toute l'expression de notre gratitude.

Nous prions M. le professeur Arnozan de vouloir bien agréer l'expression la plus sincère de notre reconnaissance pour le grand honneur qu'il nous a fait en acceptant la présidence de notre thèse.

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE

DU SULFONAL

CHAPITRE PREMIER

HISTORIQUE

La découverte du sulfonal et son emploi dans la thérapeutique sont de date relativement récente. C'est en 1886, en effet, que Baumann, de Fribourg, trouve ce nouveau composé auquel il donne le nom de diéthyl-sulfon-diméthyl-méthane et dont il énonce les principales propriétés et la formule de constitution.

En 1887, Baumann et Kast font des recherches sur les transformations subies dans l'organisme par les composés soufrés ; ils étudient attentivement le nouveau corps. De minutieuses expériences, d'abord sur des cobayes, des lapins et des chiens, puis sur l'homme, tant à l'état de santé qu'à l'état de maladie, leur permettent de définir l'action physiologique du sulfonal. Le professeur Kast pense, que par ses effets hypnotiques ce corps mérite de prendre place dans le

domaine thérapeutique ; comme pour les autres médicaments, il existe pour le sulfonal une différence d'action chez l'homme et chez les animaux ; ces derniers présentent des phénomènes ataxiques qu'on ne rencontre jamais chez l'homme.

En 1888, Kast publie dans deux articles (*Berlin. Clin. Wochenschr.*) et (*Thérap. Monatshefte*) une étude très complète sur les effets physiologiques et des indications sur l'emploi du nouvel agent thérapeutique.

La découverte du sulfonal trouve un bon accueil dans le public médical allemand qui se livre aussitôt à de nombreuses expériences sur les animaux et sur l'homme.

Au nombre des observateurs les plus consciencieux, il faut compter Rabbas, de Marbourg, qui croit que le sulfonal peut avoir d'utiles indications dans l'aliénation mentale. Ses observations publiées quelque temps après le premier travail de Kast portent sur 27 aliénés de formes diverses. A la dose de 2-3 grammes, il constate les heureux effets hypnotiques du médicament, qui offre une supériorité incontestable sur l'hydrate de chloral, la paraldéhyde et l'hydrate d'amylène : son action est moins rapide que celle de l'hydrate de chloral, quelquefois elle serait nulle, mais il n'y aurait pas d'accoutumance au médicament.

Après Rabbas, nous ne ferons que citer en passant Langgaard, Rabow, Cramer, Umpfenbach et Franz, de Breslau, qui confirment les résultats obtenus par Kast. Cramer, en particulier, a fait des recherches relatives à l'action du sulfonal sur la salive, sur la digestion stomacale et pancréatique.

Quelque temps après, Salgo publie une étude sur l'action comparée de l'hyoscine et du sulfonal ; sans refuser à ce dernier de sérieuses qualités hypnotiques, il ne lui reconnaît pas une grande action sédative sur la manie et le délire.

Au travail de ce savant vient s'ajouter celui du docteur Rosin,

assistant du professeur Rosenbach, à l'hôpital de Breslau. Le sulfonal a été employé par lui avec succès chez quatre-vingt-deux malades atteints d'affections diverses, au lieu de morphine ; toutefois il constate une pénible sensation de vertige qu'il a vu dans certains cas persister pendant plusieurs jours.

Œstreicher a l'idée d'essayer le sulfonal chez les morphinomanes. Une longue pratique du médicament lui permet de conclure que c'est un soporifique inoffensif ne déterminant aucun phénomène consécutif désagréable, et surtout sans action fâcheuse sur la respiration, le pouls et les reins. Cependant, il constate que son action n'est pas absolument certaine ; il n'y a pas, il est vrai, d'excitation passagère, et le sommeil qu'il provoque est profond et durable.

Presque en même temps paraissent les travaux de Schonborn et de Schwalbe qui reconnaissent les effets hypnotiques du sulfonal. Schwalbe l'a toujours vu réussir dans l'insomnie nerveuse et quelquefois seulement dans les insomnies dues à des affections organiques. Il en conclut que le sulfonal est plutôt un hypnotique qu'un narcotique.

Les rapports de Fr. Fischer, de Riedel, de Fürst, de Neisser-Lichtheim sont moins favorables. Schmey lui attribue un accès d'angine de poitrine subintrant très violent. Ziemssen et Ruyschweyh ont constaté deux fois des vomissements après l'injection du sulfonal (1).

Dans une communication faite le 20 juillet 1888 à la Société psychiatrique de Berlin, le docteur Otto annonce qu'il n'a eu qu'à se louer de l'administration du sulfonal à « doses fractionnées » dans les états d'agitation prolongée des aliénés.

La même année, Ewald étudie les indications et les contre indications de l'emploi du sulfonal dans la thérapeutique clini-

(1) *Müuch.-Med. Wochenschr.* 1888, p. 719.

que; il démontre que l'élimination de ce médicament est très lente, et que, restant longtemps dans l'organisme, il continue son action les jours qui suivent son administration. Il cite à l'appui l'observation d'une aliénée âgée, qui, ayant pris 2 grammes de sulfonal, est restée pendant deux jours plongée dans la somnolence. Ce fait se reproduisait chaque fois qu'on lui donnait cette dose. Pour Ewald, le sulfonal aurait son application heureuse dans les cas de troubles fonctionnels du système nerveux et de psychoses ; il n'aurait qu'une action douteuse dans les cas d'insomnie tenant à une affection organique, cœur, artério-sclérose, emphysème, etc.

Müller constate (1) les heureux effets du remède chez un cardiaque qui n'avait pu obtenir aucun soulagement par la morphine et le chloral.

Zerner, Knoblauch et Kirsch, de Prague, accordent de précieuses qualités au sulfonal ; si son action n'est pas toujours certaine, du moins n'est-elle jamais suivie d'accidents fâcheux.

Tel n'est pas l'avis de Bornemann et d'Ulmann, qui se sont mal trouvés de l'administration du sulfonal à des morphinomanes. A la suite de doses quotidiennes du médicament ordonné pendant un certain temps, ils ont constaté des phénomènes ataxiques et des troubles psychiques.

Mathes, élève du professeur Ziemssen, après de nombreuses expériences, partage l'opinion de Salgo relative au peu d'action du sulfonal sur la manie et le délire (2).

Normann, Kornfeld et Field (1889), n'ajoutent aucune donnée nouvelle aux faits déjà signalés par les précédents observateurs.

(1) *Therap. Monatshefte.* 1888, p. 378.

(2) *Centralblat für. Klin. Med.* 1888, n° 50.

En 1890, Schotten et Engelmann, poursuivant leurs expériences commencées l'année précédente, publient deux cas d'exanthème qu'ils attribuent à l'action du sulfonal administré pourtant à dose modérée. Selon eux, il ne faut voir dans ces éruptions qu'une sorte d'idiosyncrasie pouvant se manifester aussi bien à l'égard du sulfonal que vis-à-vis d'autres substances médicamenteuses.

Franz étudie surtout l'action du sulfonal aux diverses doses (2). Umpfenbach se livre à des expériences sur la thérapeutique comparée du sulfonal et du chloral.

En janvier 1891, le docteur Bresslauer publie à Vienne (3) une série d'observations sur l'action nocive du diéthyl-sulfon-diméthyl-méthane. Des sept cas d'intoxication chronique qu'il relate, cinq ont eu la mort pour terminaison.

La même année, Vorster fait paraître un travail snr la posologie du sulfonal. Reinfuss, Geill, Jastrowitz et Salkowsky rapportent dans différentes revues allemandes des cas d'intoxication très probablement due à des doses exagérées du sulfonal administré pendant plusieurs jours.

L'inquiétude causée par ces dernières communications était à peine dissipée, que dans le courant de 1892, Kirchhoff, Quinckel et Hanssen, de Schleswig, attirent l'attention sur de nouveaux accidents.

Dans les premiers mois de 1894, le docteur F. Müller, professeur extraordinaire de neurologie et d'électrothérapie à la Faculté de médecine de Gratz, rend compte du résultat de ses recherches sur le traitement à suivre dans l'intoxication chronique par le sulfonal et recommande l'emploi du bicarbonate de soude. A l'appui de son assertion, il cite les cas de

(2) *Therap. Monatshefte*, 1890, IV, p. 119.
(3) *Wien. Med. Blatter*, 1891, I.

guérison obtenue chez une hystéro-neurasthénique et chez une ataxique atteinte d'insomnie opiniâtre, toutes deux intoxiquées à la suite de doses prolongées du remède.

Enfin, au nombre des observateurs allemands qui se sont en dernier lieu occupés de la question, citons W. Morro, qui reprend en 1894 les travaux de ses prédécesseurs. Selon lui, le sulfonal n'est pas détruit en totalité dans l'organisme, une partie s'élimine en nature par l'urine et peut être obtenue à l'état cristallisé; la quantité éliminée augmente de jour en jour, et, en général, il faut trois jours pour que la quantité de sulfonal accumulée dans le corps soit totalement éliminée.

Ce médicament a donc une action cumulative et prolongée.

Après cette analyse sommaire des nombreux travaux publiés en Allemagne, nous devons nous occuper des résultats obtenus par les médecins français.

En France, on ne connaît guère le sulfonal que vers la fin de l'année 1888. Tout d'abord de courtes notices dans les journaux.

M. le professeur Lépine, de Lyon, est l'un des premiers qui traite la question. Dans un article paru dans la *Semaine médicale*, p. 441, il résume les conclusions des auteurs allemands et rend ensuite compte de ses recherches personnelles entreprises au laboratoire et à l'hôpital. Il signale particulièrement un abaissement de la température centrale chez les animaux en expérience.

Une longue pratique du médicament amène M. Garnier, médecin à l'Asile de la Charité, à penser que le sulfonal a un avenir assuré dans la thérapeutique des aliénés (1). Encouragé par les excellents résultats obtenus en Allemagne par le

(1) *Progrès médical*, 13 oct.; 27 oct. 1888.

docteur Otto, il a d'abord essayé le diéthyl-sulfon-diméthyl-méthane à doses fractionnées. Néanmoins il croit que « les conditions les plus favorables à la réussite de cet hypnotique sont réaliséesquand on l'ordonne à dose massive prise en une seule fois, suivant la règle de thérapeutique rappelée dans la communication du docteur Henri Huchard, à la Société de thérapeutique (27 juin 1886), et d'après laquelle les médicaments hypnotiques ne doivent pas être donnés à doses fractionnées. » La scrupuleuse observation de ce précepte médical a donné au docteur Garnier de nombreux succès chez les aliénés.

La même année, paraissent les thèses des docteurs Kieffer et Salvetat, la première inspirée par M. le professeur Spillmann, de Nancy, et la seconde par M. le professeur Mairet, de Montpellier. Elles relatent principalement des faits cliniques et des faits d'expériences sur les animaux. M. Kieffer a obtenu des résultats variables; il attire tout particulièrement l'attention sur des hallucinations de la vue, de l'ouïe et même du délire, phénomènes toxiques qui auraient été provoqués par l'absorption de faibles doses (1 gr. 50 à 2 gr.). M. Salvetat, avec de nombreuses observations à l'appui, affirme nettement que malgré ses propriétés hypnotiques, le sulfonal est un médicament infidèle, inférieur au chloral et à la morphine.

La thèse du docteur Dauthuille (1889) renferme de nombreuses observations cliniques où le sulfonal a été donné avec succès et apporte quelques données nouvelles sur son action sur les divers systèmes, sur la circulation en particulier.

Moins heureux a été M. Marandon de Montyel, médecin en chef des asiles d'aliénés de la Seine. Il déclare en effet devant la Société médico-psychologique (séance du 27 mai

1889) qu'il a eu assez fréquemment à constater des accidents d'intoxication de formes diverses.

Différentes communications sont ensuite faites à la Société de thérapeutique par MM. Moutard-Martin et Hénocque. M. Constantin Paul, qui s'est servi du sulfonal avec des succès divers, pense que dans la majorité des cas il peut être substitué à la morphine et au chloral ; des essais peu encourageants ont contraint M. Huchard à refuser au médicament toute propriété anesthésique.

Dans un travail paru dans le *Bulletin médical* (1889), M. le professeur Mairet étudie principalement l'action physiologique du sulfonal qui serait un hypnotique puissant à employer surtout dans l'aliénation mentale.

M. Egasse publie la même année une revue de la question dans le *Bulletin de thérapeutique*. Citons enfin deux leçons recueillies dans la *Médecine moderne* et une analyse des différents travaux étrangers dans la *Revue des Sciences médicales*.

Nous arrivons ensuite aux très intéressantes expériences du docteur Gilbert, relatées dans la *Gazette hebdomadaire* du 21 juin 1890.

Dans sa thèse, le docteur Clerval rapporte qu'il n'a jamais observé d'accoutumance ni d'action cumulative. Malgré les reproches que l'on a faits au médicament, c'est un hypnotique qui a d'utiles indications dans toutes les insomnies, surtout chez les vieillards et les aliénés.

La thèse du docteur Enon étudie en particulier l'action du sulfonal dans l'épilepsie ; il supprimerait les attaques d'épilepsie, ou du moins diminuerait leur fréquence et leur intensité.

MM. Lambling et Maerle pensent que le sulfonal est un bon hypnotique dont l'emploi est surtout indiqué dans les insomnies d'origine nerveuse.

Dans un article paru dans le *Progrès médical* (1891), M. Roubinowitch publie le résultat de ses recherches sur l'emploi du sulfonal chez les aliénés. C'est un excellent hypnotique qu'il faudrait toutefois administrer avec précaution.

Dans ses leçons cliniques, M. Germain Sée donne une appréciation sévère. Malgré certaines qualités hypnotiques, les accidents signalés par nombre d'observateurs à la suite d'ingestion de ce médicament, doivent le faire impitoyablement proscrire de la thérapeutique.

Le docteur Raymond qui se servit du sulfonal à l'hôpital Saint-Antoine, fait connaître que, loin d'être un narcotique idéal, ce corps s'est montré inefficace dans bien des cas; ce n'est pas un anesthésique, quelquefois même il aurait une action hyperesthésique.

Dans les années 1891 et 1892, si l'on n'a pas cessé d'administrer le remède dans différentes affections, du moins en trouve-t-on peu de relations dans les journaux médicaux. En 1893, M. le professeur Lépine, de Lyon, après examen des cas d'empoisonnements connus, pense que le sulfonalne doit pas être complètement banni de la thérapeutique, à condition de l'administrer avec prudence.

Si de la France nous passons aux autres pays, nous voyons que le sulfonal a été administré avec des succès divers. En Angleterre, les premières expériences sont faites par Lovegrowe (1888) qui recherche principalement les propriétés chimiques et thérapeutiques du nouveau corps. D'après ce savant, il ne faut pas se fier à ce remède, car « ses effets sur les malades sont vraiment décourageants; quelques heures après la prise du médicament, pas d'effet appréciable, puis, pendant la plus grande partie du jour sui-

vant, on constate une grande somnolence accompagnée d'une cyanose très prononcée. »

Le docteur Watson publie dans le *British medical Journal* (nov. 1889) quelques observations où le sulfonal a été ordonné avec succès. Dans le même journal, le docteur Gilbert Richardson fait ressortir les avantages de ce remède dans le traitement de la manie. Entre autres qualités précieuses, le docteur Georges Ringsburgh fait remarquer qu'il peut être facilement administré à l'insu du malade, ce qu'on ne peut pas dire des hypnotiques en général.

Dans le *British medical Journal* du 25 octobre 1890, Knaggs cite un cas mortel d'empoisonnement survenu à la suite de l'ingestion d'une dose excessive de sulfonal (40 grammes environ), Conally Norman et Lauder Brunton trouvent le remède efficace.

En Italie, Algéri, Funaioli, et Raimondi, Lazzaro et Lojocono traitent successivement la question. Le professeur Bianchi publie dans la *Riforma medica* (avril 1889), de nombreuses observations où il a ordonné cet hypnotique avec succès ; il n'a eu qu'un seul accident chez une femme atteinte de mélancolie. Sgobbo se livre en 1890 à des expériences sur l'action du sulfonal sur les divers systèmes. Enfin, le docteur Casarelli, de Pise, publie les résultats qu'il a obtenus avec le sulfonal dans le traitement du diabète.

Des essais favorables au sulfonal ont été faits aux États-Unis par Sachs, Macvin, W. Flint, Johnson, Doalittle, Field, Abrams, Burnett et d'autres. Le docteur Andrews a vu dans trois cas disparaître des spasmes musculaires douloureux d'un membre fracturé, de quatre à six heures après l'administration du remède. MM. Wilson et Hutchinson ont échoué chez certains sujets. Petitt cite un cas de mort.

Enfin, au nombre des observateurs étrangers qui s'ingénièrent à trouver de nouvelles indications à la thérapeutique du sulfonal, citons Donnellan, de Hurst, qui l'ordonna avec avantage contre le mal de mer ; Berenyi qui vit cesser des accès de trismus chez un nouveau-né, à la suite de lavements à la dose de 20 centigrammes, administrés pendant une semaine sans symptômes fâcheux consécutifs.

CHAPITRE II

CHIMIE

Le sulfonal appartient à la classe des disulfones, composés organiques soufrés qui renferment deux groupements atomiques monovalents unis au carbone. C'est un produit d'oxydation de la combinaison de l'éthylmercaptan ($C^2 H^6 S$) avec l'acétone méthylique ($C^3 H^6 O$). Mettons ces deux corps en présence dans des conditions telles qu'ils se combinent avec élimination d'eau :

$$\begin{matrix} CH^3 \\ CH^3 \end{matrix} > C = O + \begin{matrix} HSC^2H^5 \\ HSC^2H^5 \end{matrix} = \begin{matrix} CH^3 \\ CH^3 \end{matrix} > C < \begin{matrix} SC^2H^5 \\ SC^2H^5 \end{matrix} + H^2O$$

Acétone + 2 éthylmercaptan = diéthyl-diméthyl-méthane + eau.

Oxydons le soufre par des moyens appropriés, nous obtenons :

$$\begin{matrix} CH^3 \\ CH^3 \end{matrix} > C < \begin{matrix} SC^2H^5 \\ SC^2H^5 \end{matrix} + 4O = \begin{matrix} CH^3 \\ CH^3 \end{matrix} > C < \begin{matrix} SO^2C^2H^5 \\ SO^2C^2H^5 \end{matrix}$$

Nous avons ainsi obtenu le « diéthyl-sulfon-diméthyl-méthane » dont la formule brute est $C^7 H^{16} S^2 O^4$, et qui est le sulfonal.

La meilleure manière de préparer ce corps, serait, suivant Baumann, la suivante : Dans un mélange d'acétone et d'éthylmercaptan, on fait passer un courant d'acide chlorhydrique gazeux; cet acide fixe l'eau et met en liberté du diéthyl-diméthyl-méthane ($C^7 H^{16} S^2$). On agite ce corps avec une solution bouillante de permanganate de potasse à 5 0/0 dans laquelle on ajoute de temps en temps quelques gouttes d'acide sulfurique. On filtre à chaud, on fait évaporer, et par le refroidissement, se déposent au fond du vase des cristaux qu'on purifie par une nouvelle distillation dans l'eau ou l'alcool, et qui ne sont autres que le sulfonal.

Il se présente sous la forme de paillettes cristallines blanches, inodores et insipides. Il est soluble dans 500 parties d'eau à 15° et dans 15 parties d'eau bouillante (Scholwien), ou dans 65 parties d'alcool froid. Cette solubilité augmente en présence de sels : si au lieu d'eau on se sert d'une solution de chlorure de sodium à 2 0/0 il ne faut plus que 250 parties d'eau (Lépine). Il est assez soluble dans la benzine, l'éther et le chloroforme. Il fond à 130°-131° C. (Baumann) et d'après Œstreicher vers 125° C. Il bout vers 300° en s'altérant. Il n'est pas modifié par les alcalis bouillants; le brome le dissout sans l'altérer; il se dissout facilement dans l'acide sulfurique concentré et la solution chauffée se détruit en dégageant de l'acide sulfureux; il n'est pas attaqué par l'acide nitrique même après ébullition.

Une solution d'acide chlorhydrique à la concentration du suc gastrique, c'est-à-dire à 2 0/0 en dissout à la température du sang des proportions variant entre 1/272 et 1/280 (Kast). Sa solubilité dans l'eau additionnée de suc gastrique varie entre 1/200 et 1/214 (Gilbert).

Les réactions du sulfonal sont les suivantes :

1° *Point de fusion*;

2° *Réaction de Schwartz.* — Chauffer le sulfonal avec du charbon; il se produit un dégagement de vapeurs de mercaptan avec leur odeur caractéristique ; en outre, ces vapeurs sont chargées d'acides divers qui rougissent fortement le papier de tournesol.

3° *Réaction de Vulpius.* — Fusion d'un mélange de sulfonal et de cyanure de potassium à parties égales ; l'odeur particulière et suffocante des vapeurs qui se dégagent caractérise le sulfonal.

4° Chauffer à 280° dans un tube bien sec, 10 ou 20 grammes de sulfonal jusqu'à ce que la masse en fusion émette quelques bulles de gaz. On ajoute alors 5 à 10 centigrammes d'acide gallique ou d'acide pyrogallique; le liquide qui, jusqu'alors, était limpide devient brun en dégageant l'odeur désagréable du mercaptan.

Pour rechercher le sulfonal dans l'urine, on agite à plusieurs reprises le liquide avec de l'éther ; le résidu éthéré peut être purifié par cristallisations successives dans l'eau bouillante (Lambling).

CHAPITRE III

Action Physiologique

Action sur le système neuro-musculaire. — Le sulfonal a une action différente suivant qu'il est donné à dose subtoxique ou à dose toxique.

Aux doses subtoxiques (de 0 gr. 05 centigrammes à 0 gr. 12 centigrammes environ, pour les cobayes), on constate de la faiblesse dans les quatre membres; l'animal se soutient difficilement, il titube et fait des faux pas quand il veut marcher; puis survient de la torpeur et du sommeil. On constate l'apparition de ces phénomènes, trente minutes en moyenne après l'administration du sulfonal.

Aux doses toxiques, c'est-à-dire à partir de 0 gr. 15 centigrammes pour le cobaye, ces symptômes sont plus accentués. L'animal tombe sur le côté lorsqu'il veut marcher et ses quatre membres sont agités de fréquentes trépidations. Au bout de trois quarts d'heure à une heure, les mouvements cloniques deviennent incessants, la progression est rendue impossible; on note quelquefois de l'hyperesthésie et dn myosis.

Chez l'homme, à une dose qui varie, mais qui est en géné-

ral de 1 ou 2 grammes, de une demi-heure à trois heures après l'ingestion du médicament, le malade éprouve de la difficulté à s'exprimer, à soutenir une conversation, souvent même il est en proie à de véritables hallucinations (Kast et et Kieffer). L'hyperesthésie et l'anesthésie ont été rarement observées. Après cette période prodromique, il survient un sommeil profond, calme, sans rêvasseries, qui peut se prolonger cinq ou six henres si le sujet est éloigné de tout bruit et surtout si le médicament est pris l'après-midi au moment où l'on est encore sous l'influence de la digestion (Rabbas). Chez certains individus vigoureux, une dose de trois grammes est nécessaire pour obtenir un effet narcotique (Salvetat). A la dose de 5 grammes imprudemment absorbée, on a remarqué des troubles moteurs très prononcés, de l'embarras de la parole et de la perte de la conscience (Rosin, Schwalbe).

Pour Kast, la durée des effets ne s'étend pas au delà de vingt-quatre heures après l'ingestion du remède; souvent même, il nous a été donné de voir chez le lapin et le cobaye l'action du médicament (dose subtoxique) persister le lendemain et se traduire par une sensation de fatigue et un besoin de repos. Ces effets, qui peuvent durer quarante-huit heures, vont en s'atténuant sensiblement dès le second jour.

Les malades qui ont pris des doses progressivement croissantes de 1 à 5 grammes de sulfonal, ressentent une lourdeur de tête très marquée et un abattement profond; quelquefois on constate des nausées, des troubles de la motilité analogues à la titubation de l'ivresse. Ces effets secondaires, qui persistent jusqu'au réveil, justifient la recommandation de ne pas dépasser la dose de 3 grammes.

Kast cite des cas exceptionnels où l'administration de sulfonal à haute dose serait restée sans effet ou, du moins, n'aurait amené qu'un faible degré d'abattement.

En résumé, à la dose subtoxique, chez l'homme sain, il se produit de la somnolence et un sommeil plus ou moins profond sans troubles moteurs. Sur le système neuro-musculaire des animaux, au contraire, on remarque deux catégories de phénomènes qui se succèdent dans l'ordre suivant : 1° d'abord des troubles de la motilité (titubation analogue à celle de l'ivresse, incoordination des mouvements, parésie) et des troubles de la sensibilité (hyperesthésie et exagération des réflexes); et ensuite, 2°, un état de sommeil depuis la simple somnolence jusqu'au sommeil véritable et le sommeil profond durant plusieurs heures.

Action sur le cœur et la circulation. — Il résulte des expériences de Kast sur le chien, que le sulfonal n'abaisse pas la pression sanguine comme le chloral, l'opium et le chanvre. Chez l'homme sain, comme il est impossible de mesurer la pression sanguine à l'aide des procédés habituels (hémomanomètre à mercure en communication avec le sang de la carotide), on a dû se borner à étudier les modifications des caractères du pouls. Les oscillations sur un cylindre gradué imprimées à la flamme d'un brûleur à gaz (gastachométrie de Kries), ont permis de reconnaître que l'amplitude du pouls était la même pendant le sommeil naturel et pendant le sommeil amené par l'ingestion de 2 à 4 grammes de sulfonal (Dauthuille).

D'après M. Garnier, il se produit une accélération du pouls atteignant son maximum trois heures après l'ingestion, et cessant complètement au bout de cinq heures. Chez un homme qui avait pris pendant plusieurs jours du sulfonal à hautes doses, M. le professeur Mairet n'a retrouvé qu'une fois ce trouble passager. Kast n'a constaté aucune modification dans la fréquence du pouls. Le cardiographe de Marey a permis à M. Dauthuille de noter un léger ralentissement des battements

du cœur. En ce qui nous concerne, nous avons observé chez nos cobayes en particulier, des écarts si faibles dans le nombre des pulsations comptées à des intervalles variables avant et après l'ingestion de sulfonal, que nous pensons, avec MM. Kast et Mairet, que ce médicament est sans influence sur la circulation.

Etat du sang. — Quelques auteurs seulement ont étudié cette question. Kast ne trouve pas de modification du sang à l'examen spectroscopique et microscopique. D'après M. Hénocque, sous l'influence de doses massives le sang veineux des cobayes deviendrait plus rouge, par suite de l'augmentation de l'oxhyhémoglobine; pas d'altération histologique; l'intoxication produite peut être comparée à l'empoisonnement par l'acide cyanhydrique ou l'oxyde de carbone. Des examens microscopiques de sang recueilli sur des lapins et des cobayes après l'ingestion de doses hypnotiques et de doses toxiques de sulfonal ne nous ont révélé aucune altération des hématies ou des leucocytes. Pourtant, dans l'urine des animaux fortement intoxiqués nous avons trouvé parfois quelques globules sanguins sensiblement altérés dans leur forme.

Action sur la respiration. — Tous les observateurs ont remarqué qu'il n'y a pas d'action sur le rythme respiratoire. Dans deux cas on aurait noté une atténuation de la sensibilité des bronches, et même une amélioration de la toux (Rosin et Clerval).

Action sur la température. — Elle ne paraît pas avoir été beaucoup recherchée. M. le professeur Lépine, de Lyon, a vu la température centrale baisser de 14 dixièmes de degré, chez un cobaye, après une injection hypodermique de 0 gr. 025 milligrammes de sulfonal. M. Gilbert a constaté à des doses faibles une élévation notable, un degré quelquefois, puis un abaissement de un et même deux degrés ; aux

doses toxiques, un abaissement simple de la température.

Les températures rectales soigneusement prises par nous pendant un mois à des cobayes en particulier après l'ingestion de doses variées de sulfonal, nous ont donné les résultats suivants. Jusqu'aux doses de 0 gr. 10 centigrammes environ (doses subtoxiques ou hypnotiques), nous avons noté, dans un intervalle de deux à trois heures après l'administration du remède, une élévation de 5 dixièmes de degré à un degré; à partir de 0 gr. 10 à 0 gr. 12 centigrammes, un abaissement variant entre 7 dixièmes de degré et 2° 2. Cette influence sur l'abaissement de la température montre bien l'analogie entre le sulfonal et le poison cholérique qui avait déjà frappé MM. Winter et Lesage.

Action sur la digestion. — Déposé en poudre porphyrisé sur la muqueuse linguale, le sulfonal ne produit aucun effet. Il n'a pas d'action sur les sucs gastrique et pancréatique (Cramer), ni sur la salive (Clerval). Toutefois, il est permis de ne pas prendre ces résultats trop à la lettre en raison du peu de solubilité du sulfonal. Il ne modifie pas l'appétit.

Action sur la nutrition. — Pour Kieffer et Salvetat, il n'y aurait pas d'atteinte à la nutrition générale à dose thérapeutique. Les doses au-dessus de 4 grammes ne sauraient être longtemps prolongées chez l'homme sans causer des troubles de la nutrition (Salvetat et Clerval). W. Smith a trouvé que même à doses assez élevées (2 gr. par jour pendant huit jours), le sulfonal est sans action sur la nutrition. Tous les observateurs ont constaté que malgré la conservation de l'appétit, les animaux en expérience maigrissaient rapidement.

Absorption. — Kast a été le premier à noter que la plus grande partie du sulfonal était absorbée deux heures après son ingestion et qu'au bout de six heures il l'était toujours complètement.

Six heures après l'ingestion, quatre heures environ après sa complète absorption, on retrouve encore dans le sang du sulfonal qui n'est pas assimilé. Cette lenteur d'absorption explique les effets prolongés assez fréquemment observés après son administration. En définitive, il est impossible de fixer la durée de son séjour dans l'économie, parce qu'on ne connaît pas les transformations que le sulfonal subit dans l'organisme ni la forme sous laquelle il est éliminé.

Elimination. — C'est un des points les plus obscurs de l'histoire du sulfonal. Kast pense qu'il est éliminé sous forme d'un composé organique sulfuré inconnu. Salvetat croit qu'il s'élimine en partie sous forme d'acide sulfurique. Smith qui s'est livré à de minutieuses recherches à ce sujet a constaté comme Kast l'existence d'un composé sulfuré nouveau dans l'urine, sans réussir à déterminer ce corps. Morro pense que le sulfonal n'est pas détruit en totalité dans l'organisme, et qu'une partie s'élimine en nature.

Sécrétion. — Pas d'influence sur la sécrétion salivaire. Dauthuille a remarqué de l'hypersécrétion du côté des glandes sudoripares. Comme M. Gilbert, nous avons noté une plus grande fréquence de la miction chez les cobayes et les lapins en expérience. Furbringer, Schwalbe, et Roubinowitch n'ont constaté ni polyurie, ni albuminurie, ni glycosurie. M. Kieffer n'a vu aucune modification dans la quantité d'urée, de chlorures et de phosphates contenus dans l'urine.

Mode d'action. — Pour Kast, le sulfonal agit principalement sur la substance corticale grise du cerveau. M. Mairet pense que le cervelet est aussi atteint (titubation cérébelleuse). Pour Schwalbe et Rabbas, le sommeil serait dû à la congestion du cerveau. Enon croit que le sulfonal agit directement sur la cellule nerveuse puisqu'il n'a aucune influence sur la circulation ; il diminuerait son excitabilité et son fonctionnement.

CHAPITRE IV

Effets thérapeutiques et indications.

On a employé le sulfonal dans nombre d'affections et il a donné les résultats les plus divers. On nous permettra tout d'abord de rappeler les effets obtenus par chacun des observateurs français et étrangers dans des affections aussi nombreuses que variées.

Kast l'a employé dans les insomnies liées aux causes les plus diverses, affections aiguës ou chroniques, paralysie agitante, phtisie, insuffisance mitrale, mais surtout dans les insomnies nerveuses ou fébriles et dans l'insomnie des vieillards. Il n'a jamais constaté d'effets fâcheux et l'a administré avec succès à la dose de 2 grammes dans des cas où le bromure de potassium, l'hydrate de chloral et la paraldéhyde avaient été donnés sans résultat. Kast considère le sulfonal non comme un narcotique mais comme un hypnotique qui réussit quand il y a déjà de la tendance au sommeil.

Rabbas voit également dans le sulfonal un hypnotique. Il a obtenu un succès complet dans 22 cas sur 27, même chez des malades accoutumés aux narcotiques. Le sommeil arrivait au bout d'une demi-heure à deux heures et durait sans interruption six à huit heures.

Langgaard et Rabow ont obtenu de bons résultats avec 1-2 grammes ; pas d'effets secondaires fâcheux.

Salgo, à l'asile des aliénés de Budapesth, en a également retiré de bons effets.

En 1888, Cramer, de Fribourg, après 407 essais tentés chez 49 individus, a vu le sulfonal réussir dans 92,6 0/0 des cas ; il a obtenu des insuccès dans 7,4 0/0.

Œstreicher a toujours obtenu des résultats heureux excepté chez les morphinomanes. Suivant lui, le sulfonal est un hypnotique inoffensif dont l'ingestion ne serait pas suivie de phénomènes désagréables. Malgré son action peu sûre, il faut le préférer au chloral et l'employer à la dose de 2 grammes.

Rosin, à l'hôpital de Breslau, a fait 138 essais sur 82 malades atteints d'insomnies liées aux affections les plus diverses. A la dose de 4 grammes, il a toujours constaté un sommeil profond d'une durée de trois à quatre heures le jour et de huit à douze la nuit.

Suivant cet auteur, on remplacerait avantageusement 1 centigramme de morphine par 2 grammes de sulfonal. Toutefois, à la dose de 4 grammes, il constatait au réveil du vertige, de la céphalalgie, des étourdissements, accidents qu'il a vu durer toute la nuit dans quelques cas.

Pour Schwalbe, le sulfonal est plutôt un hypnotique qu'un analgésique. Il l'a employé chez 50 sujets atteints d'affections les plus diverses ; le sommeil a été obtenu chez 33. Comme l'observateur précédent, il a constaté des troubles secondaires mais d'une durée moindre. Le médicament lui a surtout réussi dans les insomnies des enfants, dans la fièvre typhoïde, dans la pneumonie et dans toutes les maladies où le cœur était affaibli.

Ziemssen a constaté des effets satisfaisants chez 21 mala-

des sur 27. Le remède est resté sans effet dans un cas de délirium tremens et chez des phtisiques avec fièvre. Chez d'autres phtisiques sans cavernes mais avec douleurs thoraciques, une action hypnotique incomplète a été notée; il en a été de même chez un diabétique. Chez plusieurs sujets il survint de la fatigue, des bourdonnements d'oreille et même des vertiges.

Schonborn, de Wurtzbourg, qui a ordonné le sulfonal à la dose de 1 gramme a eu des succès dans 95 0/0 des cas qu'il a eu à traiter; il constata les excellents effets du remède principalement dans les insomnies nerveuses.

Mathes, élève du professeur Ziemssen, a administré le sulfonal à des tuberculeux, à des cardiaques, à des méningitiques, à des alcooliques délirants, à des anémiques, à des malades atteints de pyrexies infectieuses, de cirrhoses, de tabes dorsalis ou de névralgies, etc. Il a constaté l'innocuité du sulfonal prescrit à certaines doses chez les sujets en expérience; ces doses ne dépassaient généralement pas 1 gramme à 1 gr. 50 cent.

Les cardiaques, par exemple, supportaient la même quantité de médicament que les phtisiques, ce que l'on ne pourrait dire du chloral. Toutefois, Mathes n'a obtenu aucun résultat à la dose de 4 grammes dans le délirium tremens et l'hystérie, dans les insomnies dues à des affections organiques, dans celles dues à une toux irritante et continue. Comme Kast, il pense que ce médicament a surtout d'utiles indications dans les insomnies nerveuses, à la dose de 1 gramme.

Il résulte d'une statistique qu'il a dressée d'après ses expériences personnelles que le sulfonal a une action hypnotique complète 72 fois sur 100, incomplète 9,25 fois sur 100, nulle 18 fois sur 100; que 19 fois sur 100 il produit des manifestations accessoires; enfin, que la seconde fois il agit mieux que la première.

Telle est aussi l'opinion d'Ewald, qui, sans nier les qualités hypnotiques du sulfonal, lui reproche cependant une lenteur trop grande d'action.

Fraenkel a constaté des insuccès aux doses de 2 et 3 grammes, et chez plusieurs malades des effets secondaires qui se traduisaient presque toujours par de la lourdeur de tête et une fatigue générale; ces symptômes fâcheux ont souvent persisté le lendemain de l'administration du sulfonal, et disparaissaient ensuite sans laisser de traces.

Schmey lui reproche une violente crise d'angine de poitrine; à part cet accident, il n'a constaté que des succès dans 19 cas sur 22.

Knoblauch reproche au sulfonal de donner des hallucinations et lui préfère le chloral et l'opium dans la manie et l'hallucination.

W. Croner, de Berlin, loue les bons effets de l'emploi systématique du sulfonal dans le traitement de la chorée de Sydenham. Tous les choréiques traités ont guéri plus ou moins rapidement à l'exception d'un seul atteint de rétrécissement mitral et qui succomba à une broncho-pneumonie.

Mabon a employé le sulfonal avec succès chez les aliénés au lieu du chloral dont il n'offre pas les dangers. Il l'a administré 119 fois chez 18 sujets atteints de psychoses; 26 fois il a donné 1 gramme, 81 fois 2 grammes, 9 fois 3 grammes, 3 fois 4 grammes; 83 fois il a obtenu un sommeil de plus de six heures et 11 fois un sommeil de trois heures.

Casarelli, de Pise, a constaté que le sulfonal à la dose de 2 grammes par jour diminue considérablement la glycosurie, la polyurie et la polydipsie des diabétiques. Il a obtenu ce résultat non seulement avec un régime antidiabétique sévère mais aussi dans le cas où le régime était mitigé. D'une manière générale, il ne fallait pas dépasser 2 grammes par jour,

car une dose de 3 grammes qui était bien supportée au début finissait par produire à la longue du vertige et une somnolence excessive.

Nous ne ferons que mentionner le nom du docteur Donellan, de Hurst, qui ordonna le sulfonal avec succès contre le mal de mer à la dose de 1 gramme, qu'il fallait renouveler sans dépasser la dose de 2 grammes par jour.

Chez un nouveau-né atteint de trismus, le docteur Berenyi, de Budapesth, administra, paraît-il, avec succès le sulfonal en lavements à la dose de 0 gr. 20 centigrammes. Au bout d'une semaine de ce traitement, les accès de trismus cessèrent complètement, sans que l'on ait jamais eu à constater de symptômes fâcheux.

Si nous passons maintenant aux médecins français, nous nous trouvons en présence de succès divers.

Kieffer a obtenu des résultats variables. Dans 14 cas sur 24, soit 58,324 0/0, il a constaté une action efficace; le médicament a eu des effets incertains et intermittents dans 3 cas, soit 12,498 0/0, et aucun succès dans 8 cas, soit 20,83 0/0. Enfin dans 2 cas, la suppression du remède a causé des hallucinations et du délire. M. Kieffer, de même que Knoblauch, attire particulièrement l'attention sur un fait jusque-là peu connu : à la dose de 1 gr. 50 centigrammes à 2 grammes, il se produirait des hallucinations de la vue, de l'ouïe et même du délire.

Pour M. Dauthuille, le sulfonal est un excellent somnifère. M. Marandon de Montyel l'a employé nombre de fois chez les aliénés. A la dose de 2 grammes, il a eu 12 cas favorables sur 25 aliénés (18 vésaniques et 7 paralytiques généraux). Sur les 13 cas favorables restants, il a noté 11 intoxications. Pour M. Marandon de Montyel, le sulfonal est un poison même à la dose de 2 grammes; pour éviter une action cumu-

lative et par suite l'intoxication, il ne faut pas dépasser 1 gramme qu'on ordonnera seulement le soir.

M. Voisin l'a ordonné à 7 malades dont 5 atteints de folie névropathique à divers degrés, 1 alcoolique subaiguë et 1 apoplectique. Il a obtenu des succès pendant une moyenne de six à neuf heures sans cauchemar, sans malaise au réveil, sans troubles digestifs ni aucun symptôme d'intoxication. La suppression du médicament, le soir, à plusieurs reprises, a chaque fois été suivie d'insomnie et d'agitation nocturne.

M. Germain Sée n'a jamais eu à se louer du sulfonal et a formulé une appréciation assez sévère sur lui dans une leçon clinique, d'après les travaux parus.

M. Constantin Paul s'est servi du sulfonal avec des succès divers contre les maux de dents, dans un cas de phlegmon de la face compliqué de névralgie, dans plusieurs cas de délire alcoolique, de delirum tremens, de manie, de dépression hypocondriaque. Pour ce savant observateur, le sulfonal peut être substitué à la morphine; il produit le sommeil à la dose de 2 grammes chez les morphinomanes. Entre autres indications, on peut l'employer utilement dans le rhumatisme articulaire après avoir calmé la douleur par le salicylate de soude, et aussi dans la bronchite aiguë et subaiguë dont on a préalablement calmé la toux au moyen de la codéine.

M. Huchard lui reproche une extrême lenteur d'action Sur 14 malades atteints de rhumatisme articulaire, de ramollissement, de rétrécissement mitral, d'insuffisance mitrale, il n'a constaté aucun effet, de même que chez trois phtisiques atteints d'insomnie, et dans un cas de rétrécissement aortique. Pour lui, le sulfonal n'est pas un anesthésique.

Enon l'a toujours vu réussir dans l'épilepsie et Maerle chez les aliénés. Clerval cite des observations personnelles où il a été donné avec succès dans des insomnies de natures diverses,

mais particulièrement dans l'insomnie simple et dans celle des vieillards et des aliénés.

M. Roubinowitch l'a principalement employé chez les aliénés à doses massives. Sur 275 doses massives, le sommeil est survenu dans 263 cas; ce n'est que dans 12 cas que le sulfonal n'a produit aucun effet soporifique. Dans les 263 cas le sommeil est survenu le plus souvent de deux à quatre heures après l'ingestion du sulfonal; ce sommeil calme et profond avait une durée de quatre à neuf heures. Dans un cas de paralysie générale, dans un cas d'apoplexie cérébrale, dans un cas d'hystérie avec délire, il y a eu des interruptions. Dans un cas de paralysie générale, le sommeil était court et agité; jamais la douleur n'a été calmée. M. Roubinowitch n'a en outre jamais constaté d'accoutumance.

Enfin, d'après les expériences récentes du docteur Andrews, le sulfonal serait un excellent remède pour combattre les crampes douloureuses des jambes survenant pendant la nuit, et surtout celles qui accompagnent certaines fractures des os longs. Le remède a été administré dans ces cas, soit en une seule prise de 1 gramme, deux ou trois heures avant le moment du sommeil, soit à la dose de 0 gr. 30 à 0 gr. 50 centigrammes, répétée trois fois par jour.

Comme on le voit, la plupart des observateurs tant français qu'étrangers considèrent le sulfonal comme le médicament de l'insomnie, avec cette restriction qu'il ne réussit pas également dans toutes les insomnies, mais surtout dans l'insomnie simple et dans celle des vieillards et des aliénés.

Après avoir examiné les résultats que le sulfonal a donné entre les mains des observateurs français, allemands et autres, étudions l'influence du remède dans les différentes affections.

Si l'on considère les résultats thérapeutiques dans leur

ensemble, on remarquera tout d'abord qu'il ne faut pas donner le sulfonal dans les insomnies dues à des douleurs nerveuses, organiques, rhumatismales, goutteuses ou autres. Comme ce n'est pas un anesthésique mais bien un hypnotique, on doit avant tout calmer la douleur par les calmants usités dans chaque cas particulier; chez un rhumatisant par exemple, on s'attachera à calmer la douleur par le salicylate de soude avant de songer à traiter l'insomnie par le sulfonal. Après cela, il nous semble inutile d'ajouter que le sulfonal n'aura aucun effet chez des blessés ou des opérés dont les douleurs excruciantes n'auront pas été préalablement calmées par l'opium ou la morphine par exemple.

En ce qui concerne l'insomnie causée par des coliques intestinales, hépatiques ou néphrétiques, l'expérience a prouvé qu'il fallait faire les plus grandes réserves sur l'action médicamenteuse du diéthyl-sulfon-diméthyl-méthane.

Le sulfonal reste sans effet sur l'apparition, la durée et l'intensité des accès d'asthme. Donc, contre indication.

Chez les phtisiques, ses propriétés hypnotiques ont été fort contestées, et ne permettent pas de le recommander en toute confiance. Bottrich a constaté de l'atténuation de la toux et une diminution des sueurs nocturnes. Cet observateur est le seul à relater de pareils faits. On peut donc dire que le sulfonal n'a pas une action réellement efficace dans la phtisie.

Il est également difficile de se former une opinion sur l'action du sulfonal dans les affections cardiaques. Kast, Langgaard, Rabow, Rabbas, Mathes, Zerner et Constantin Paul l'ont vu réussir ; entre les mains de Schwalbe, d'Ewald et de Kirsch, il aurait échoué. Schmey a même constaté un retour violent d'angine de poitrine. La cause de résultats si différents doit être vraisemblablement cherchée dans la nature des maladies de cœur où on l'employait. Tant qu'il n'y a que

des troubles légers de compensation et peu de dyspnée, le sulfonal peut triompher de l'insomnie; il peut agir dans l'oppression du rétrécissement mitral et de l'insuffisance aortique; mais dans l'insuffisance mitrale on n'obtient rien; dans les fausses angines de poitrine, dans les palpitations qui ne révèlent aucune lésion organique à l'auscultation on obtient d'heureux effets. Ses indications chez ces malades sont donc variables.

Dans le mal de Bright, dans les affections du foie on a toujours obtenu des insuccès.

Chez les morphinomanes, Flint n'a eu que des succès, tandis que Œstreicher a noté des résultats incomplets ou même nuls.

En revanche, tous les auteurs se trouvent d'accord pour reconnaître les bons effets du sulfonal dans les psychoses et les névroses. Ils ont constaté, en effet, des résultats heureux dans l'hypocondrie, l'épilepsie, l'hystérie, le delirium tremens et les diverses insomnies (simple, des aliénés, des vieillards), dans les insomnies dues aux intoxications par le thé, le café ou l'alcool.

Le sulfonal a également d'utiles indications dans les insomnies provoquées par les maladies infectieuses, dans la fièvre typhoïde en particulier. Toutefois, de l'avis des auteurs allemands, il faudra particulièrement veiller à l'accumulation du médicament dans la dothiénentérie.

En résumé, chaque fois que l'on se trouvera en présence d'une insomnie ne relevant pas d'une affection organique, on pourra ordonner le sulfonal, en observant toutefois soigneusement les quantités et l'instant de l'administration. Dans les cas d'insomnie due à la douleur, il faudra calmer cette dernière avant de songer à administrer le diéthyl-sulfon-diméthyl-méthane.

L'emploi prolongé du sulfonal n'est-il pas accompagné d'accoutumance ? Kast, Cramer, Schwalbe, Kieffer, Mairet, Steiner, Clerval, Roubinowitch, Maerle et Lépine ne l'ont jamais observée. Puisque l'administration des mêmes doses du remède est toujours suivie des mêmes effets, il est donc inutile de les augmenter, comme on est obligé de le faire pour le chloral, la morphine et la paraldéhyde ; avantage précieux qui permet d'éviter dans une certaine mesure les accidents d'intoxication.

Comparaison du sulfonal avec les autres hypnotiques. — Le sommeil que procure le sulfonal est calme, sans rêvasseries. Au réveil on constate quelquefois des symptômes fâcheux moins prononcés que ceux présentés par les opiacés, et surtout disparaissant plus rapidement. Il n'y a pas d'influence nuisible sur les divers appareils, sur le système de la circulation en particulier. Toutefois, de l'avis des auteurs, il est moins sûr que les opiacés et ne devra en conséquence être administré que dans des cas déterminés. Il a donc un emploi plus restreint que la morphine et le chloral. On peut facilement l'administrer à l'insu du malade, ce que l'on ne peut pas dire de l'opium, du bromure de potassium et de la jusquiame. En présence de faits trop peu nombreux, il est jusqu'à présent impossible de comparer le sulfonal à la paraldéhyde et à l'hydrate d'amylène. Nous citerons néanmoins à ce propos une observation de Rabbas.

Observation

C. H..., dix-sept ans, entrée à l'hôpital, le 3 novembre 1887 : troubles psychiques de nature hystérique, tendance au suicide; la malade doit être souvent maintenue par deux infirmières.

Le chloral (3 grammes), la paraldéhyde (10 grammes), donnent un bon résultat. Jusqu'en février 1888, calme, puis nouvel accès analogue aux précédents ; 10 grammes de paraldéhyde ne produisent que deux heures de sommeil. La tendance au suicide arrive à un tel degré qu'il faut deux et trois infirmières pour maintenir la malade. Pour cette raison, il lui est prescrit, le 22 janvier au soir, 4 grammes de sulfonal. Sommeil de neuf heures du soir à huit heures du matin. Le 23, nouvelle dose de 3 grammes. Sommeil de quatre heures, une heure après l'absorption.

Le 24 janvier, à neuf heures du soir,4 grammes de sulfonal produisent un sommeil continu de onze heures; le 25 janvier, à dix heures et demie, 3 grammes : sommeil jusqu'à trois heures de l'après-midi. Le même soir, nouvelle dose de 3 grammes. Pas de troubles dans aucun organe. La malade accepte ses aliments sans manifester la moindre répugnance.

Toutefois, l'emploi du sulfonal n'est pas sans présenter certains inconvénients dont le premier est la prolongation de l'effet thérapeutique au-delà du terme voulu. En outre, on a constaté, le lendemain de son administration, de la somnolence, de la lourdeur de tête et de la paresse intellectuelle. Ces troubles sont si légers qu'on ne doit leur attribuer que fort peu d'importance; ils disparaissent souvent à la suite de la diminution de la dose. On a, quelquefois, eu à constater des vertiges, des étourdissements et de l'hébétude, Quant aux autres manifestations accessoires et à certains faits d'intoxication, ils seront l'objet d'une étude spéciale dans un prochain chapitre.

Doses et modes d'administration. — Chez les enfants, on débutera par les doses de 0 gr. 10 centigrammes, sans jamais dépasser 0 gr. 50 centigrammes. Chez les adultes, on donnera tout d'abord 0 gr. 50 centigrammes à 1 gramme du

remède; si ces doses sont insuffisantes, on les augmentera sans jamais dépasser 3 grammes. En outre, il faudra souvent avoir soin de suspendre la médication pendant deux ou trois jours, pour éviter l'accumulation du remède. Chez la femme, les doses seront un peu moins fortes que chez l'homme.

On prendra le sulfonal en ingestion par la bouche, soit en cachet, soit finement pulvérisé en suspension dans 200 gr. de liquide chaud et de préférence après le repas du soir.

La faible solubilité du sulfonal dans les divers liquides ne permet pas d'avoir recours à la voie hypodermique.

On peut administrer le médicament par la voie rectale aux doses inférieures à 1 gramme; toutefois, son faible degré de solubilité et sa lenteur d'absorption ne permettent pas de recommander ce moyen.

CHAPITRE V

Toxicologie

Nous avons déjà dit que les observateurs allemands et français avaient constaté que l'administration du sulfonal était parfois suivie de certains inconvénients qui, quoique faibles, ont fait cependant renoncer à l'emploi du remède chez quelques malades. Outre la prolongation de l'effet hynoptique au delà du terme voulu, on a, en effet, signalé aux doses normales de la céphalalgie, des étourdissements, du vertige, de l'hébétude, de la lassitude, de l'inappétence, des nausées et de la diarrhée (Schwalbe, Fraenkel, Schmey, Kirsch, Huchard, Marandon de Montyel, etc.). Certains malades de Kast étaient excités, en proie au vertige, et semblaient véritablement en état d'ivresse, accidents que l'on retrouve aussi à la suite de l'administration d'hydrate de chloral, de paraldéhyde et d'hydrate d'amylène. Ces « actions accessoires toxiques (toxische Nebenwirkungen) », suivant l'expression de Kast, disparaissaient, du reste, assez rapidement après la cessation du sulfonal, sans laisser de traces fâcheuses.

A la suite de l'administration de 4 grammes de sulfoual,

Ulmann (1) vit survenir, chez un morphinomane, de l'incoordination des mouvements, du trébuchement et du vacillement dans la marche, des troubles ataxiques qui durèrent trois jours; un cocaïno-morphinomane présenta du tremblement de la langue, de l'hésitation et de l'embarras de la parole, de l'affaiblissement des extrémités inférieures.

Dillingham (2), après l'administration de 5 à 6 grammes du médicament chez une vielle femme, a constaté pendant quatorze jours, du ptosis, de la paralysie faciale, de l'ataxie et de la parésie des sphincters.

Ces cas sont les plus caractéristiques que nous ayons trouvés dans la bibliographie du sulfonal La plupart des observateurs qui ont eu à noter des acccidents d'intoxication aiguë, ont remarqué que l'administration de 4 ou 5 grammes du médicament donnés en une seule fois était suivie de troubles moteurs de la langue et des membres Le malade parlait difficilement, sa démarche devenait hésitante, ses mouvements incertains, etc. En résumé, le sulfonal semblait provoquer les signes ordinaires de l'ivresse, sans toutefois causer des troubles du côté de l'intelligence. Ces symptômes toxiques disparaissaient complètement deux ou trois jours après la cessation du remède; les excitants alcooliques ne faisaient que les aggraver. Il est à noter que l'on n'a jamais observé de troubles de l'appareil circulatoire.

Outre ces troubles de la motilité et de la sensibilité, on a quelquefois remarqué des éruptions spéciales. Un malade de Schotten présenta un exanthème morbilliforme avec sensation de brûlure et de chaleur à la peau; cette éruption dura quinze jours après la cessation du sulfonal.

(1) *Correspondenz. f. schweiz. Aerzte*, 1890
(2 *Philadelph. Méd. News.*, 1889.

Engelmann cite le cas d'une femme de quarante ans qui prit un soir 2 grammes de sulfonal ; elle ne réussit pas à dormir, mais, au matin, un exanthème diffus, d'un rouge scarlatineux, s'étendait à la partie externe des deux seins. La démangeaison était modérée, la peau d'une couleur rouge à bords nettement définis. Le soir du même jour, les côtés internes des deux bras étaient complétement envahis ; le processus s'avançait aussi vers le sternum. Le lendemain, tout le côté interne de la mamelle était pris jusqu'à la région épigastrique où l'exanthème d'un côté rejoignait celui de l'autre. Le troisième jour, l'éruption qui ne cessait de provoquer de violentes démangeaisons, revint à la couleur normale en passant par le livide

Ces cas d'intoxication aiguë survenue à la suite de l'ingestion d'une faible dose de sulfonal, n'ont pas eu d'issue funeste, malgré la gravité des symptômes qu'ils ont parfois présentée. Il n'en a pas été de même dans le cas suivant.

Observation (résumée.)

(Cas de Knaggs, in *Brit. med. journ.* 25 oct. 1890, p. 955.)

Un malade, qui avait absorbé en une fois environ 35 grammes de sulfonal pour combattre une insomnie opiniâtre, présenta d'abord de la stupeur qui se transforma peu à peu en une insensibilité complète. Pas de myosis. Puis anesthésie de la conjonctive, dysphagie, respiration lente et irrégulière. Pulsations radiales, en général ralenties, mais s'élevant parfois à 90 par minute. Température oscillant entre 100° et 102° Fahrenheit ; elle s'éleva même à 103° F. (39° centigr. 4). Anurie. Le malade mourut au bout de trois jours sans avoir repris connaissance. Pas d'autopsie.

Le traitement consista dans l'application de la pompe stomacale; révulsions aux extrémités inférieures, injections hypodermiques de strychnine, lavements nutritifs.

Petitt cite (1) également un cas d'empoisonnement survenu après l'ingestion de deux doses de 90 centigrammes de sulfonal. Nous nous demandons s'il ne s'agit pas ici d'une coïncidence malheureuse, et non d'une intoxication due à la faible dose de 1 gr. 80 centigrammes du médicament.

Plus intéressante que l'aiguë, parce qu'elle est insidieuse, est l'intoxication chronique provoquée par l'usage quotidien longtemps continué de petites doses. Cette intoxication s'est montrée sous diverses formes qui ont été bien observées par l'école allemande. Bornemann (2), après six grammes donnés à une morphinomane en quatre jours, nota des étourdissements, de l'ataxie des membres inférieurs et supérieurs et des sensations anormales.

Otto cite le cas d'une jeune femme qui eut des palpitations à la suite de l'administration de 2 grammes de sulfonal, sans que d'ailleurs le sommeil fut survenu.

Fischer et Rehm relatent chacun un cas d'ataxie des membres supérieurs et inférieurs avec embarras de la parole ; le malade de Rehm était un cocaïno-morphinomane.

Chez une femme de cinquante ans, qui prit chaque jour pendant deux ans, 1 à 2 grammes de sulfonal, Quinckel (3) nota des douleurs gastriques, des troubles de l'appétit, et enfin des vomissements, de la constipation, des douleurs de ventre et de la prostration. L'urine était rouge cerise et renfermait de l'hématoporphyrine.

(1) *In Med News* et *Med. Rec.*, avril 1889.
(2) *Berlin, Klin. Wochenschr.* 1888, n° 14.
(3) *Berlin. Klin. Wochenschr.* 1892, n° 36.

Il est permis de croire, que dans une certaine mesure on a été plus heureux en France, car il a été fait peu de communications relatives à l'intoxication chronique par le sulfonal.

M. Marandon de Montyel (3), aux doses de 2 à 5 grammes, a obtenu les résultats suivants :

Expérimentation du sulfonal aux doses de 3 à 4 grammes sur 21 aliénés (10 vésaniques, 4 déments séniles, 4 paralytiques, 1 épileptique, 2 alcooliques.)

Symptômes alarmants du côté de l'intellect	dans	20	cas
»	»	20	»
»	»	8	»
»	»	7	»
Sensation de froid intense avec frissons	»	9	»

Au point de vue de la résistance de l'organisme, l'intoxication s'est montrée avec 4 grammes :

Au bout d'un jour	4	fois
» » de deux jours	6	»
» » de trois jours	2	»
» » de quatre jours	2	»

Avec la dose de 3 grammes, l'intoxication ne s'est jamais montrée avant le troisième jour. A ce moment, M. Marandon de Montyel a constaté l'action toxique trois fois; au quatrième jour trois fois aussi ; au cinquième jour, deux fois ; et enfin une fois, après six, neuf et dix jours.

Les malades intoxiqués ont présenté une hyperesthésie très prononcée; leurs réflexes étaient intacts ; ils éprouvaient une sensation très pénible de froid intense avec violents frissons ; du côté de la motilité, sans que la pression de la colonne vertébrale éveille de la douleur, des parésies, pres-

(3) *Annales médico-psychologiques*, 1889, IX, p. 485.

que des paralysies ; du côté du cerveau, enfin, des vertiges avec perte de l'équilibre, de l'ébriété et de la stupeur.

On en jugera par les observations suivantes qui sont toutes données par M. Marandon de Montyel.

Observation I

Adolphe L...: est un vieillard de soixante-dix ans, atteint de démence sénile athéromateuse avec très vive surexcitation. Il est grand, robuste, et d'une bonne santé. Les nuits sont mauvaises. Avec 2 grammes de sulfonal mélangé à de la confiture, la situation reste identique. Je prescris 5 grammes sans plus de succès, mais je me trouve en présence des accidents suivants : le malade est absolument incapable de se tenir droit, il chancelle et titube comme un homme ivre, s'accroche à tout pour ne pas choir. Il a l'air niais et rit bêtement. Aux questions il répond que tout tourne autour de lui. Il tomberait à coup sûr si on ne le soutenait. Il accuse une faiblesse marquée dans les jambes et une grande inhabileté à se servir de ses mains. La parole est très gênée. Je supprime le sulfonal ; le lendemain, L... ne va guère mieux. Il a conscience de sa situation ; depuis hier, dit-il, il ne comprend pas ce qui se passe en lui, il n'a pas bu et il se sent gris. En réalité il est aussi peu solide que la veille. Le soir, au coucher, aucune amélioration bien sensible ; au lever il est revenu à son état normal.

Observation II (résumée).

B..., âgé de vingt ans; lypémanie aiguë avec nombreuses hallucinations. Insomnie à peu près complète. 2 grammes de sulfonal sans succès. La nuit d'après, sommeil de six heures consécutives, avec

4 grammes. Au réveil, hébétude; il faut habiller le malade comme un enfant; dès qu'il essaie de marcher, il titube et tombe; dysphagie, vomissements. Cet état dure jusqu'à dix heures du soir. Persistance de l'hébétude; il paraît vouloir parler sans le pouvoir. Il marche très difficilement. Il reste dans cet état toute la journée; le lendemain, dans l'après-midi, tout a disparu.

Observation III (résumée).

Jacques C..., trente-sept ans; alcoolique. Insomnie opiniâtre dont 2 grammes de sulfonal ne viennent pas à bout. Avec 4 grammes, sommeil profond. Au réveil, faiblesse des membres inférieurs; diarrhée. Tendance au sommeil. Après le dîner, le malade s'endort profondément; le lendemain, au réveil, il était égaré, ahuri, ne savait où il était, titubait et avait à chaque instant des nausées. Asthénie, céphalalgie, anorexie. La main droite du malade qui avait donné 76 au dynamomètre, ne fournissait plus que 64. C... fut somnolent presque toute la journée. Le lendemain matin, état normal.

Observation IV (résumée).

P..., trente ans; débilité mentale avec hallucinations, obsessions, impulsions érotiques et insomnie. Profond sommeil survenant avec 4 grammes de sulfonal. Au réveil, vertiges, céphalalgie; station debout permise seulement pendant quelques instants. Creysthésie. Persistance de ces symptômes toute la journée. Au dîner, il prend pour la seconde fois 4 grammes de sulfonal. Une heure après, nausées, mais pas de vomissements. Profond sommeil. Le lendemain, la parésie des jambes touche à la paralysie; station debout impossible. Sensation intolérable de froid; frissons. Le lendemain, dans l'après-midi, retour à la santé.

Observation V (résumée).

Théophile C..., cinquante et un ans; folie circulaire à la fin de la période dépressive. Pas d'effet avec 2 grammes de sulfonal. Sommeil profond avec 4 grammes. Au réveil, sensation vague de froid; légers frissons. Sentiment d'anéantissement général, Pas de vertige ni de perte d'équilibre. Sur sa demande, il reprend 4 grammes de sulfonal le soir. Sommeil. Le lendemain, les membres sont glacés et incapables de porter le malade. Sentiment de brisement. Parésie des jambes. Le malade mit longtemps à se remettre.

Moins heureux ont été les Allemands, car ils ont eu des cas mortels à enregistrer. A ce propos on nous permettra de faire remarquer avec quelle insistance véritablement coupable ils ont parfois administré le sulfonal. Loin de cesser d'ordonner le remède après l'apparition des symptômes de l'intoxication chronique, on continuait la médication en augmentant même quelquefois les doses!

En 1891, trois ans après la découverte du sulfonal, le docteur Bresslauer publia à Vienne (1) une série d'observations sur l'action nocive de cet agent thérapeutique. Sur sept cas d'intoxication chronique par le sulfonal, cinq furent suivis de mort; ce sont les suivants :

Premier cas. — Femme de vingt-trois ans, ayant pris pendant soixante-quinze jours, 1 gramme à 1 gr. 50 de sulfonal, en tout 86 grammes. Vers le soixantième jour : faiblesse, vomissement répétés, douleurs de ventre, constipation opiniâtre, urine colorée, pouls rapide.

(1) *Wien med. Blätter*, 1891, nº 1.

Mort le soixante-quinzième jour, après administration quotidienne de sulfonal. Pas d'autopsie.

Deuxième cas. — Femme de soixante-deux ans, ayant pris pendant deux cent quatre-vingt-deux jours 1 gr. 50 de sulfonal. A ce moment, faiblesse, impossibilité de se tenir debout. Le sulfonal est néanmoins continué à la dose de 1 gramme; le deux cent quatre-vingt-neuvième jour, diminution de l'urine dont la coloration est rouge foncé. Hémorrhagies punctiformes de la peau. Mort le trois cent cinquième jour, la malade ayant pris en trois cent cinq jours 449 grammes de sulfonal. Pas d'autopsie.

Troisième cas. — Femme de vingt-sept ans, ayant pris pendant soixante-quatre jours de 1 gr. 50 à 2 grammes de sulfonal. Quelques vomissements. Néanmoins augmentation de la dose qui est portée à 3 grammes que l'on ordonne pendant cent dix-huit jours consécutifs. A partir de ce moment, constipation opiniâtre, douleurs de ventre, ténesme vésical, urine rouge et rare; inégalité des pupilles, pouls faible et fréquent. On cesse de donner le sulfonal pendant quinze jours; lente amélioration; puis on le reprend dix jours pendant lesquels les symptômes d'intoxication reparaissent. Alors le médicament est définitivement supprimé; néanmoins la mort survient douze jours plus tard, deux cent-deux jours après le début de l'administration du sulfonal dont la quantité totale a été de 480 grammes.

Quatrième cas. — Femme de trente-huit ans ayant reçu pendant deux cent quatre-vingt-dix jours « presque chaque soir », 1 gr. 50 à 2 grammes de sulfonal. Vers le deux centième jour, tuméfaction des articulations, douleurs dans les jambes. On continue à donner le sulfonal. Au deux cent vingtième jour, vomissements, constipation opiniâtre. Urine rare et remarquablement foncée. Mort au bout de deux cent quatre-vingt-dix jours pendant lesquels il a été donné de 400 à 500 grammes de sulfonal. Pas d'autopsie.

Cinquième cas. — Femme de cinquante et un ans ayant pris pendant quatre-vingt-dix-huit jours alternativement de 1 gr. 50 à 2 grammes de sulfonal ; au quatre-vingt-dix-neuvième jour (dose totale, 172 grammes), urine trouble, rouge sombre. Mort.

Kast cite (1) d'autres cas d'empoisonnement par le sulfonal :

Sixième cas (Reinfuss) (2). — Femme de quarante-sept ans qui avait pris en potion presque chaque jour 1 gr. à 1 gr. 50 de sulfonal alternativement ; en tout, 90 grammes en quatre-vingt-dix jours. Constipation opiniâtre, vomissements, douleurs de ventre, faiblesse générale, crampes, urines couleur grenat. Mort treize jours après la cessation du médicament. Pas d'autopsie.

Septième cas (Geill) (3). — Femme de cinquante trois ans, ayant pris 1 gramme de sulfonal pendant cent un jours. Douleurs d'estomac, vomissements qui disparurent après la cessation du médicament. Urine couleur de porto, rare, avec cylindres hyalins. Mort le cent douzième jour. En tout, 101 grammes de sulfonal. L'autopsie ne donna aucun signe expliquant l'empoisonnement. Néphrite chronique ; atrésie des capsules surrénales, épaississement du parenchyme.

Huitième cas (Jastrowitz et Salkowsky) (4). — Femme ayant pris longtemps du sulfonal à dose normale : constipation, faiblesse cardiaque, prostration et paralysie ; urine couleur grenat renfermant beaucoup d'hématoporphyrine (décelée pour la première fois par Salkowsky). Mort.

(1) *Arch. f. exper. Pathol. und Pharmak.*, XXI, déc. 1892, p. 69.
(2) *Wien. med. Blatter.*, 1891, Nr 26.
(3) *Hôpital Tidende*, août 1891.
(4) *Zeitschr. f. physiolog. Chemie*, Bd., XV.

Neuvième cas (Kober) (1). — Femme de cinquante-deux ans ayant pris longtemps tantôt 0 gr. 50, tantôt 1 gr. 50 de sulfonal. Vomissements, faiblesse générale, constipation opiniâtre. Urine colorée, sans albumine. Accroissement rapide des phénomènes d'intoxication ; l'urine devient très albumineuse, jamais de sang, nombreux cylindres épithéliaux et pigment rouge brun. Mort. Pas d'autopsie.

Les docteurs Kirchhoff et Hanssen, de Schleswig, citent les cas de mort suivants :

Dixième cas. — Femme de quarante ans, atteinte d'affection nerveuse depuis 1880, mal réglée, très irritable ; prend du sulfonal comme calmant depuis novembre 1889. Nous ignorons les doses données. En septembre 1890, violentes douleurs d'estomac survenant à plusieurs reprises pendant la longue administration du médicament; en même temps, anorexie et diarrhée. A partir du 15 janvier 1892, la malade prit pendant cent quatre-vingt-douze jours, avec un repos de dix jours, de 200 à 300 grammes de sulfonal, aux doses de 1 gramme, 1 gr. 50 et 2 grammes. Alors, urine colorée en rouge. Grand affaiblissement. On cesse le sulfonal. Constipation opiniâtre, paralysie complète des jambes, de la vessie et du rectum, et plus tard des bras. Sensibilité conservée. Pas de fièvre. Mort par asphyxie le 24 juin 1892.

Onzième cas. — Jeune fille atteinte de paralysie ascendante, et ayant des urines d'un rouge foncé après une longue administration de sulfonal. Pas de renseignements sur les doses et la durée du traitement. Mort. L'autopsie ne donne aucun résultat.

Douzième cas. — A ce moment, on se souvint, à Schleswig d'une vieille dame atteinte de délire furieux qui avait pris du sulfonal pendant plusieurs semaines. On ordonna de nouveau le traitement à la

(1) *Centrablatt f. Klin. Med.*, 1892.

suite d'un nouvel accès et jusqu'à 3 grammes par jour. Alors survinrent des symptômes attribués à une myélite ascendante et qui amenèrent la mort. Les urines n'ont présenté rien de particulier. Les recherches anatomiques ne donnèrent aucun résultat. A l'examen microscopique la moelle épinière parut normale.

Le tableau clinique que présentent ces cas est particulier et offre dans ses traits généraux une concordance continuelle.

Chez des malades, notons qu'il ne s'agit que de femmes, qui pendant des mois et des années avaient pris les mêmes doses du remède sans danger, on voit apparaître de graves symptômes d'empoisonnement caractérisés par des troubles de l'appareil digestif (vomissements, diarrhée initiale suivie de constipation opiniâtre), du système nerveux central (ataxie, faiblesse des jambes, ptosis, abattement, paralysie ascendante) ; on constate aussi des troubles de la sécrétion urinaire (ischurie, oligurie); l'urine est également d'une couleur rouge particulière qui décèle la présence de l'hématoporphyrine, dont nous dirons plus loin quelques mots ; souvent aussi elle renferme de la mucine, de l'albumine, des leucocytes, des globules rouges nombreux et des cylindres épithéliaux, indice d'une irritation rénale. Dans un cas, l'urine, analysée par Jolles était acide, riche en acide urique, en indican et en tyrosine. L'haleine exhale rarement l'odeur d'acétone. Le malade meurt généralement par syncope.

Les troubles qui se produisent du côté de l'appareil digestif et du système nerveux surviennent aussi dans les intoxications causées par d'autres narcotiques, tels que le chloral, l'opium et le bromal. En revanche, le changement dans la coloration de l'urine qui apparaît avec les premiers symptômes de l'empoisonnement doit particulièrement attirer l'at-

tention et être considéré comme un des signes de l'intoxication sulfonalique.

Tous les symptômes que nous avons décrits peuvent conduire au sulfonalisme, état particulier créé par l'ingestion de doses prolongées de sulfonal. Ce fait avait frappé les Allemands et surtout Lewin (1) qui montra que le sulfonalisme était analogue au morphinisme, car la suppression du médicament amène des vertiges, des troubles moteurs, de la faiblesse, des troubles digestifs, etc.

Nous avons parlé plus haut du danger que court le malade quand apparaît l'hématoporphyrine dans ses urines et de l'obligation où l'on se trouve de cesser aussitôt l'administration du sulfonal. Qu'est-ce que l'hématoporphyrine et comment peut-on la reconnaître?

Découverte par Jastrowitz et Salkowsky, elle a été remarquée dans les urines surtout après l'emploi du sulfonal; dans un cas, elle survint spontanément après une injection intra-utérine de glycérine. On ne la constate qu'à l'état de très faibles traces dans l'urine normale. Récemment, Schultze l'a signalée dans un cas mortel, chez une femme de cinquante-quatre ans, ayant absorbé 24 grammes de trional en quatre semaines (2). C'est un composé analogue au pigment rouge brun de Winter (3), qui n'est qu'un pigment biliaire modifié ne donnant pas la réaction de Gmelin. On a noté sa présence assez souvent dans la bile et le sérum. De même que le pigment rouge brun on bilirubidine, la composition chimique de l'hématoporphyrine doit la faire ranger entre la bilirubine et l'urobiline.

(1) *Nebenwirkungen der Arzneimittel,* 1892, p. 155.

(2) *Apotheker Zeitung,* 28 février 1894, p. 162.

(3) Tissier. — *Essai sur la pathologie de la sécrétion biliaire,* Th. Paris, 1889.

Comment reconnaître la présence de l'hématoporphyrine dans l'urine ? Dans l'intoxication sulfonalique en particulier, l'urine présente une coloration rouge sang ou brun acajou (Kast), tournant au violet par l'acide chlorhydrique et au jaune rouge par l'ammoniaque. Evaporée en consistance sirupeuse et traitée par l'alcool et l'éther, elle donne un précipité rouge très foncé. Avec l'acétate de plomb ou le chlorure de baryum alcalinisé, elle donne un précipité couleur chocolat. Ce précipité lavé préalablement à l'eau distillée, puis une fois à l'alcool absolu, étant chauffé au bain-marie avec 10 centimètres cubes d'alcool et 8 gouttes d'acide chlorhydrique, on obtient, après filtration, un liquide rouge foncé, présentant les caractères spectroscopiques de l'hématoporphyrine. La solution alcoolique donne une raie d'absorption située entre D et E, plus près de D. A partir de la ligne E de Frauenhofer, tous les rayons sont éteints. L'analyse spectrale ne donne pas toutefois une certitude absolue, car, au spectroscope, l'hématoporphyrine donne la même réaction que l'urobiline, le pigment rouge brun et les autres pigments modifiés.

A côté des cas d'empoisonnement déjà cités, il convient de rapporter d'autres faits qui sont loin de contribuer à éclairer le point déjà si obscur de l'intoxication sulfonalique. Les cas de Fr. Fischer (10-15 gr.), de Riedel (30 gr.), de Fürst (24 gr.), de Neisser-Lichtheim (100 gr.), tous avec une marche très évidente, mais avec une issue favorable de l'empoisonnement, montrent qu'il faut accorder au sulfonal une innocuité relative, si on le compare aux autres hypnotiques efficaces. Les très nombreuses expériences publiées par les médecins aliénistes allemands n'empêchèrent pas de donner des doses longtemps continuées de sulfonal. Par exemple, dans deux cas de Cramer, pendant 60 jours on ordonna 3 grammes de sulfonal; une malade hypocondriaque de

Rabbas prit en 6 jours 31 grammes de sulfonal aux doses de 2-3 grammes, toujours sans action nuisible sur l'organisme.

Pourquoi les mêmes doses données dans le même laps de temps sont-elles parfaitement tolérées par certains malades, tandis que chez d'autres elle amènent des accidents d'intoxication parfois très graves? C'est là un point que nous ne prétendons pas expliquer; peut-être s'agit-il d'une idiosyncrasie particulière variant avec chaque individu?

En résumé, les cas d'intoxication que nous avons rapportés ne doivent pas, nous semble-t-il, faire bannir impitoyablement le sulfonal de la thérapeutique médicale. En raison des qualités sérieuses présentées par cet hypnotique, il est permis de l'administrer à certains malades, dans certaines conditions. Il sera de toute nécessité, dans ce cas, de procéder avec la plus grande prudence, en surveillant avec attention les urines du malade.

Pour terminer le chapitre de la toxicologie du sulfonal, disons un mot du traitement à suivre dans un cas d'empoisonnement. On devra avant tout cesser la médication, puis avoir recours au traitement habituel (vomitifs, révulsifs, injections sous-cutanées d'éther, etc.). En ce qui concerne l'intoxication chronique, on ne connaissait jusqu'à présent aucun traitement spécial. Or, il paraît ressortir des faits observés par le docteur Müller, de Gratz, que le bicarbonate de soude constitue un remède efficace contre ce genre d'intoxication. L'auteur cite deux cas d'intoxication, l'un à la suite d'ingestion quotidienne pendant cinq mois de 1 gramme de sulfonal, l'autre pendant deux mois de 0 gr. 50 centigr. à 1 gramme de sulfonal ; le régime lacté et l'administration aux deux malades de 5 à 8 grammes de bicarbonate de soude par jour, ont amené la guérison complète. Avant de se prononcer sur la valeur de ce traitement, il est bon d'attendre d'autres observations.

CHAPITRE VI

Expérience I

On administre à un cobaye du poids de 450 grammes des doses progressivement croissantes de sulfonal par la voie hypodermique. La solution employée est celle du professeur Lépine (de Lyon) :

Sulfonal.....	1 gramme
Chlorure de sodium.....	4 grammes
Eau distillée.....	200 —

Chaque centimètre cube de la solution contient donc 5 milligrammes de substance active.

L'endroit d'élection pour les piqûres est la région abdominale. Antisepsie minutieuse préalable. La température est prise quelques minutes avant et à des intervalles variables après l'injection.

Le 30 mai 1895, on débute par la dose de 25 milligrammes sans constater d'effet appréciable; nouvelle dose le lendemain sans plus de succès; 5 centigrammes amènent une légère torpeur, une demi-heure environ après la piqûre. La respiration est normale, le cobaye est calme et ne présente aucun trouble de la sensibilité ni de la motilité. Au bout de quelques minutes, il urine à plusieurs reprises. Le moindre bruit le fait sortir de sa torpeur et quand on l'excite il marche avec facilité, pour s'arrêter bientôt et s'assoupir encore. Cet état persiste

pendant deux heures. La température rectale avant l'injection hypodermique est de 38°; deux heures après, elle monte à 39°.

Le lendemain ces symptômes ont disparu. Nouvelle dose de sulfonal avec le même succès. De 38°4 la température s'élève à 39°1.

Le 4 juin, à 8 h. 45 du matin, on injecte 0 gr. 07 centigrammes de substance active. Pas de réaction inflammatoire aux points d'élection des piqûres. Torpeur plus prononcée survenant vingt-cinq minutes environ après l'injection hypodermique, et d'une durée moyenne de trois heures. Pas de dyspnée. Battements du cœur réguliers; myosis; pas de troubles de la sensibilité. La température avant l'expérience est de 38°2; à 10 h. 40 elle est de 38°5.

A partir de 0 gr. 08 centigrammes. sommeil calme, profond, survenant de trente à cinquante minutes après l'injection et d'une durée de trois à quatre heures. Mêmes effets avec 10 centigrammes. Avec cette dernière dose, la température qui était de 39°1 à 8 h. 53, monte à 39°6 à 11 h. 55 du matin.

Le lendemain ces effets hypnotiques existent encore, quoique moins accusés. On ne donne pas de sulfonal.

A la dose de 0 gr. 125 milligrammes, le 7 juin, la température qui était de 39°1 à 8 h. 30 tombe à 38°4, deux heures après. Pas de phase préparatoire d'excitation. Appétit normal. Diurèse. Aucun trouble du côté de la respiration ni de la circulation. A 9 h. 55, paupières lourdes, faiblesse dans le train postérieur. Puis la faiblesse s'étend aux quatre membres. L'animal titube, fait des faux pas, ses pattes fléchissent parfois sous lui quand il marche; s'il veut se coucher, il tombe dès que son corps est un peu incliné et se relève aussitôt mais avec difficulté. Hyperesthésie généralisée.

L'injection de 15 centigrammes amène cinq minutes après une légère excitation probablement causée par la piqûre. Puis sommeil d'une durée de quatre heures. On constate les mêmes symptômes que ci-dessus, au réveil. Les pattes sont le siège de convulsions cloniques fréquentes, et à intervalles réguliers le corps est agité par de grands

frissons. La température prise deux heures et demie après le début de l'expérience s'est abaissée de sept dixièmes de degré.

Les symptômes précédents ne font que s'accentuer sous l'action de 175 milligrammes de sulfonal. Hyperesthésie cutanée. L'animal reste à l'endroit où on le place, puis il tombe sur le côté et s'endort profondément. Persistance des convulsions des pattes pendant le sommeil. Abaissement de 2°2.

L'examen microscopique, fait ce jour-là, ne révèle aucune altération des globules sanguins. Le sang veineux paraît plus rouge. L'analyse des urines n'a pu être faite.

Le 11 juin, ces phénomènes d'intoxication n'ont pas disparu malgré la cessation du sulfonal. Les symptômes généraux paraissent pourtant un peu diminués. Persistance du myosis. Ralentissement des inspirations. Hypothermie (34° 2 à deux heures). Mort à six heures du soir.

Il a été administré par la voie hypodermique 0 gr. 80 cent. de sulfonal en douze jours.

Autopsie. — Poids 375 grammes, soit une diminution de 75 grammes. Pas d'abcès ni d'indurations de la paroi abdominale. Hyperémie du foie et des reins. Plaque laiteuse d'un demi-centimètre environ sur la partie antéro-latérale supérieure du rein gauche. Mince traînée blanchâtre de 1 centimètre de long sur 1 millimètre de large environ à la région postéro-externe moyenne du rein droit. Substances corticale et médullaire congestionnées. Légère hyperémie des méninges. Vaisseaux paraissant dilatés. Foie hypérémié.

Examen microscopique. — Les canalicules urinaires présentent parfois une coloration blanchâtre. La section de quelques-uns d'entre eux est çà et là d'une couleur jaunâtre. Quelques capsules sont remplies de corpuscules sanguins rouges; en certains points, il y a une rupture du glomérule de Malpighi. Vers le milieu de la substance corticale, l'hyperémie diminue, les glomérules ne sont plus aussi congestionnés. Pas d'altérations du côté des autres organes et du foie en particulier.

Expérience II

Le 30 mai 1895, on donne à un cobaye du poids de 470 grammes un bol médicamenteux confectionné avec 0 gr. 05 centigrammes de sulfonal et de la mie de pain. Au bout de trente minutes environ, l'animal s'assoupit dans un coin; le moindre bruit le tire de sa torpeur; une heure après il a repris toute sa vivacité.

Le lendemain, on lui fait absorber 0 gr. 07 centigrammes de sulfonal. Dans la demi-heure qui suit l'ingestion du médicament, on n'observe aucun symptôme; la respiration est normale; le cobaye est calme et ne présente aucun trouble de la sensibilité ni de la motilité. Quelques minutes après, diurèse. L'animal finit par se blottir dans un coin et s'assoupit; il est pourtant attentif au moindre bruit. La température accuse une élévation de 3 dixièmes de degré.

Les mêmes doses de sulfonal administrées pendant trois jours amènent des phénomènes identiques qui ne persistent pourtant pas le lendemain. La température rectale s'élève toujours un peu après l'absorption du remède

Le 4 juin, on fait avaler au cobaye une boulette de mie de pain contenant 0 gr. 10 cent. de sulfonal. Au bout de quarante-cinq minutes, l'animal rassemble ses quatre pattes sous le tronc et s'endort. Sommeil calme. Respiration normale. Battements du cœur réguliers. On arrive facilement à réveiller l'animal, mais il semble alors être dans un état de stupeur prononcée et son corps oscille de droite à gauche; peu d'instants après son réveil, il s'accroupit de nouveau et s'endort. Myosis. L'appétit a toujours été conservé. Pas de troubles de la sensibilité ni de la motilité. Cet état d'ivresse et de sommeil dure toute la journée et la température s'est élevée de 4 dixièmes de degré en trois heures.

Le lendemain, ces symptômes ayant complètement disparu, on administre 0 gr. 15 cent. de sulfonal. Au bout de quarante minutes, sommeil profond. A son réveil, deux heures après, le cobaye titube en marchant; il a de la peine à se soutenir sur ses pattes de derrière. Il tombe sur le côté à plusieurs reprises, mais se relève aussitôt. Violentes oscillations en tous sens. Les quatre membres réagissent à la douleur. Myosis. 140 battements du cœur par minute. Cet état de veille dure une heure et demie, puis l'animal s'endort. La température qui était de 38° 5 à 8 h. 43 min. du matin tombe à 38° 1 à midi 15.

On cesse alors le sulfonal jusqu'à complète disparition des phénomènes toxiques.

Les 8 et 11 juin, les doses de 16 et 18 centigrammes produisent des effets identiques ; on constate en outre des convulsions cloniques. On est chaque fois obligé de suspendre le médicament pendant deux jours jusqu'à disparition complète de ces symptômes spéciaux.

Le 14, on fait avaler au cobaye un bol médicamenteux contenant 0 gr. 20 centigrammes de sulfonal. On fait suivre son administration de l'ingestion d'eau salée. L'action hypnotique semble se produire plus rapidement, car, vingt-cinq minutes après l'animal s'accroupit et s'endort. Par moments de petits soubresauts agitent son corps. Les convulsions cloniques sont plus accentuées que les jours précédents et cessent par instants. La respiration est normale; les battements du cœur sont un peu affaiblis. La sensibilité est conservée. Au réveil, le cobaye ne peut se tenir sur ses pattes. Il est plongé dans une stupeur si profonde qu'il demeure insensible à tout ce qui se fait autour de lui. La température qui était de 38° 9 à 8 h. 30 est tombée à 37° 6 à 10 h. 50.

Cet état de stupeur et de sommeil persiste toute l'après-midi. A 4 heures du soir la température est de 37°. Battements du cœur imperceptibles. Dyspnée.

Le lendemain, nous trouvons l'animal couché sur le flanc, dans le coma. Myosis. Respiration stertoreuse. Battements du cœur très affaiblis et espacés. Pas de sulfonal.

Mort à 11 heures du matin environ. Il a été administré 112 centigrammes de sulfonal en seize jours.

Autopsie. — Poids 445 grammes, soit une diminution de 25 grammes. Congestion du foie et des reins. Hyperémie méningée. Substance corticale congestionnée. Pas de lésions de l'œsophage, de l'estomac ni de l'intestin grêle.

Examen microscopique. — Les veines sont très dilatées au-dessous de la capsule de Bowman. Entre la capsule et le glomérule de Malpighi se trouvent tassées des hématies. Les glomérules offrent une coloration rouge foncé. Les capillaires sont dilatés en certains points de la substance médullaire.

Expérience III

Le 20 juin 1895, on fait avaler à un cobaye du poids de 390 grammes un bol médicamenteux composé de 0 gr. 15 centigrammes de sulfonal et de mie de pain. La température à 9 h. 20, au moment de l'ingestion du remède, est 38° 7. A 11 h. 55 elle est de 38° 3. Trente-cinq minutes environ après l'administration du sulfonal, le cobaye paraît en proie à une agitation prononcée qui le pousse à tourner dans sa cage, à faire des sauts, etc. Au bout de dix minutes il s'assoupit et s'endort d'un sommeil calme et profond. Par moments, son corps est agité de violents et rapides frissons. Lorsque nous revoyons l'animal l'après-midi il est toujours plongé dans le même profond sommeil, il n'a pas bougé de la place qu'il occupait le matin.

Le lendemain, l'animal est revenu dans son état normal. Il mange avec appétit, est attentif au moindre bruit ; plus de frissons. Nous lui donnons une dose de 0 gr. 08 centigrammes de sulfonal. Les symptômes de la veille reparaissent. Hyperesthésie. Myosis. Diurèse trente minutes après l'administration du bol médicamenteux.

Le 22, au matin, nous trouvons l'animal dans la torpeur ; de faibles frissons agitent son corps à intervalles réguliers, six par minute environ, et semblent commencer par le thorax ; à la suite de chacun de ces frissons on constate des convulsions cloniques. Les extrémités de l'animal sont sensiblement refroidies. La température a baissé de 7 dixièmes de degré. Pas de sulfonal.

Le 23, nous constatons un amendement notable dans l'intensité des phénomènes toxiques, T. à 8 h. 20 = 38° 2, à midi 38° 5. Respiration normale. Pas de troubles de la circulation. Pas de sulfonal. Il est fait un examen microscopique du sang qui ne révèle rien de particulier.

Le 24, l'animal étant revenu à son état normal, nous lui donnons 0 gr. 08 centigrammes de sulfonal. La température tombe de 40° 5 à 39° 1, deux heures et demie après. Les mêmes phénomènes d'intoxication se reproduisent ; en plus, convulsions cloniques. L'examen microscopique du sang ne donne pas de résultat.

Le 25, mêmes symptômes, mais plus atténués, 0 gr. 10 centigrammes de sulfonal. Vingt-deux minutes après, l'animal se couche sur le flanc, et s'endort d'un profond sommeil qui dure deux heures et quart. Puis, à son réveil, il essaie de marcher, mais tombe à chaque instant.

A 11 h. 25 il tombe sans connaissance sur le flanc. Nous le retrouvons dans la même position l'après-midi. Inspirations faibles et espacées. Battements cardiaques réguliers. Les pattes sont agitées de mouvements convulsifs et le corps, de grands frissons. La température a baissé de 1° 4. On peut recueillir une certaine quantité d'urine, de coloration foncée, et qui contient de l'hématoporphyrine.

Le 26, mêmes symptômes. A 8 h. 20 T. = 34° 3. Battements du cœur à peine perceptibles. Respiration stertoreuse. Pas de sulfonal.

27 juin. — L'animal est toujours étendu sur le flanc. Le cœur bat faiblement, les inspirations sont espacées. Convulsions cloniques, à intervalles très rapprochés. Pas de sulfonal.

Mort, le soir, à 5 h. 20. Il a été administré 0 gr. 41 centigrammes de sulfonal en huit jours.

Autopsie. — Poids 350 grammes, soit une diminution de 130 grammes. Un peu d'hyperémie du foie et des reins. Rien du côté des méninges. L'examen microscopique ne révèle aucune lésion particulière.

D'après cette expérience, on voit que la dose toxique moyenne est d'environ 0 gr. 384 milligrammes de sulfonal par kilogramme d'animal.

Expérience IV

A un cobaye témoin pesant 620 grammes, et n'ayant pas absorbé de sulfonal, on inocule le 28 juin 1895, à 4 h. 35 du soir, une quantité de bouillon de culture diphtérique proportionnelle à son poids, soit 6 divisions 20 d'une seringue de Pravaz d'un centimètre cube. L'endroit d'élection est la région abdominale droite.

Le 29 juin, à 9 h. 20 du matin, la température rectale est de 38° 9. Etat normal. A 4 heures du soir, T. = 38° 5.

Le lendemain au matin, on constate de la dyspnée. Abattement. 151 inspirations par minute, très irrégulières par moment. T. = 38° 6, à 9 h. 15.

Le 1er juillet, l'abattement est plus prononcé. La température rectale s'élève à 38° 5, à 9 h. 10 du matin. Empâtement et douleur au point où l'inoculation a été faite.

Le 2 juillet, même état. Diarrhée. A 9 h. 25 du matin, T. = 39° 3. A 5 h. 30 du soir, T. = 40° 7. Dyspnée. Stupeur.

Mort dans la nuit du 2 au 3 juillet.

Autopsie. — Au point piqué, effusion sanguine sous-épidermique; infiltration et empâtement du grand oblique droit. Plaque diphtérique de trois millimètres de largeur environ sur deux centimètres de longueur, occupant la paroi interne du petit oblique. Liquide péritonéal abondant, de coloration rongeâtre. Hyperémie du mésentère et des

épiploons. Le rectum présente une coloration violacée sur une longueur de quarante centimètres environ ; par places, anneaux rougeâtres de dimensions variées. Congestion des vasa vasorum. Piqueté hémorrhagique et rares ulcérations de la muqueuse rectale. Les uretères sont hypérémiés dans toute leur longueur ; mais à leur partie inférieure, ils offrent une coloration rouge plus marquée. Les reins sont ramollis, les capsules surrénales dures et gorgées de sang. Pas d'altérations du côté des autres organes. Augmentation de la quantité du liquide pleurétique qui offre une coloration rougeâtre.

Expérience V

A partir du 9 juin, on donne à un cobaye du poids de 643 grammes, des doses de sulfonal variant entre 10 et 15 centigrammes. Chaque fois on constate l'apparition des symptômes hypnotiques. L'animal absorbe une quantité totale de sulfonal s'élevant à 1 gr. 79.

Le 28 juin, à 4 h. 25 du soir, à ce cobaye qui pèse alors 520 grammes, on inocule une quantité de bouillon de culture diphtérique proportionnelle à son poids, soit 5 divisions 20 d'une seringue de Pravaz. L'endroit où l'inoculation a été faite est la région abdominale. La température prise quelques minutes après est de 38° 6.

Le 29 juin, à 9 heures du matin, la température rectale est de 39° 5. L'animal est calme, l'appétit est conservé. Pas de dyspnée. A 4 h. 15 du soir, pas de signes d'agitation. T. = 39° 6.

Le 30 juin, le cobaye n'a plus sa vivacité habituelle ; il reste immobile à la même place. A 10 heures du matin, T. = 38° 8. Dyspnée. 147 inspirations par minute. A 5 heures du soir, même état. T. = 38° 9. 135 inspirations. Battements du cœur très précipités.

1er juillet. — A 9 heures du matin, T. = 39° 1. Inspirations très irrégulières, de 122 à 137 par minute. Appétit conservé. Stupeur. A 3 h. 25, T. = 39° 6.

2 juillet. — Le cobaye est très abattu et reste immobile dans un coin. Pas de troubles de la sensibilité ni de la motilité. Perte complète de l'appétit. Dyspnée très prononcée. T. = 40° 4, à 9 h. 15 du matin. L'après-midi, symptômes identiques. A 5 h. 30, la température est de 40° 5.

Le 3 juillet, à 8 h. 35 du matin, T. = 40° 9. Stupeur. Mort vers les onze heures.

Autopsie. — Pas de lésions intestinales. Congestion du foie. Atrésie des reins. Hyperémie des capsules surrénales. Rien aux uretères ni aux autres organes.

Expérience VI

A un cobaye du poids de 460 grammes auquel on a préalablement donné 0 gr. 65 centigrammes de sulfonal par doses de 0 gr. 08 à 0 gr. 12 centigrammes, on inocule le 28 juin 1895, à 4 h. 20 du soir une quantité de bouillon de culture diphtérique proportionnelle à son poids, soit 4 divisions 6 de la seringue de Pravaz. La température rectale est alors de 38° 4.

Le lendemain, état normal. T. = 38° 2. A 4 heures du soir T. = 38° 4. Le 30 juin, au matin, dyspnée ; 135 inspirations par minute. La température est de 38° 3. Pas de symptômes d'agitation.

1er juillet, 9 h. 5. T. = 38° 8. 134 inspirations. Appétit normal ; pas de surexcitation.

2 juillet, à 9 h. 20, T. = 39°. Un peu d'abattement ; dyspnée. Pas d'autres signes particuliers.

3 juillet, à 8 h. 35, T. = 38° 6. Pas d'abattement. Appétit normal.

4 juillet, à 9 h. 15, T. = 38° 4. Pas de symptômes particuliers. Plus de dyspnée.

Nous voyons l'animal pendant plusieurs jours. Il ne présente aucun symptôme de diphtérie. La température rectale s'est toujours

maintenue entre 38° 2 et 38° 6 ; il n'y a donc pas d'hyperthermie. Il n'y a jamais eu de diarrhée.

Le 10 juillet, l'animal semble très bien portant. Pas de dypsnée. La température rectale est de 35° 5 à 9 heures du matin. L'animal mange avec appétit.

Expérience VII

Le 30 mai 1895, on fait avaler à un lapin du poids de 2,811 grammes, un bol médicamenteux composé de 0 gr. 10 centigrammes de sulfonal et de mie de pain. Pas de somnolence ni de sommeil. La température se maintient entre 39° 3 et 38° 6.

31 mai.— 0 gr. 15 centigrammes de sulfonal suivis de l'ingestion d'une cuillerée d'eau salée. Un peu d'assoupissement un quart d'heure après. A 8 h. 20, T. = 38° 2. A 10 h. 10, T. = 39° 5.

1er juin. — 0 gr. 15 centigrammes. Mêmes signes.

2 juin. — 0 gr. 20 centigrammes. Sommeil d'une durée de trois quarts d'heure. A 9 heures, T. = 38° 2.

3 juin. — Même dose. Effets identiques. Elévation de la température de 8 dixièmes de degré. 78 pulsations par minute. Respiration normale.

4 juin. — 0 gr. 25 centigrammes. A 8 heures, T. = 37°6. Phénomènes d'excitation ; l'animal ne peut rester immobile ; durée de ces symptômes une demi-heure. Puis torpeur. A 10 h. 15, T. = 38°5. Respiration normale.

5 juin. — Pas de sulfonal.

6 juin. — 0 gr. 30 centigrammes. Torpeur prononcée. Pas de troubles de la sensibilité ni de la motilité.

Mêmes symptômes le lendemain avec 0 gr. 35 centigrammes.

8 juin. — 0 gr. 40 centigrammes. 8 h. 45, T. = 39°. A 11 heures, T. = 39°4. Torpeur.

9 juin. — 0 gr. 50 centigrammes. La température s'élève en trois heures, de 5 dixièmes de degré. Torpeur. 74 pulsations. Respiration calme.

10 juin. — 0 gr. 60 centigrammes. Sommeil survenant quarante minutes après et durant deux heures. Elévation de la température de 1°2. Urines : 110 grammes environ. Coloration brun acajou. Les réactifs décèlent la présence de l'hématoporphyrine. Pas d'albumine ni de sucre. Quelques cylindres et globules sanguins. Réaction ammoniacale.

11 juin. — Pas de sulfonal. Urines ; 95 grammes environ. Urée : 13 gr. 93 par litre recherchée au moyen de l'uréomètre de M. le professeur Denigès. Coloration rouge sang; hématoporphyrine. Pas d'albumine.

12 juin. — 0 gr. 70 centigrammes. A 8 h. 15, T. = 38,8 Période d'excitation à 10 heures et demie et durant un quart d'heure; puis l'animal s'accroupit dans un coin et s'endort. A 11 h. 40, T. = 39°5.

13 juin. — 0 gr. 80 centigrammes. A 8 h. 40, T. = 39°8. Diurèse. L'animal semble ivre, et titube. A 11 h. 20, T. = 39°9. Urines : 125 gr. Légère teinte acajou; cylindres rares et quelques globules sanguins au microscope. Urates. Pas d'albumine.

14 juin. — 0 gr. 90 centigrammes. Sommeil calme et profond après l'ingestion du remède. La température s'élève de 1 dixième de degré.

15 juin. — Au matin nous trouvons l'animal dans un coin de sa cage et insensible à tout ce qui se passe autour de lui. Par moments, il incline la tête de droite et de gauche comme s'il était accablé de sommeil; le corps suit quelquefois ces mouvements latéraux; alors, perte de l'équilibre que l'animal recouvre ensuite facilement. Faiblesse du train postérieur. Sommeil. Pas de sulfonal.

16 juin. — Pas de sulfonal, car on constate encore de la torpeur. Urines : 100 grammes, très denses, coloration brun acajou. Urée : 12 gr. 935 par litre. Pas d'albumine. Réaction nettement ammoniacale avec la phtaleïne de phénol. Dépôt abondant d'urates et de sulfates.

Au microscope : quelques globules sanguins non altérés dans leur forme; cylindres en assez grande quantité. Quelques cellules épithéliales de la vessie.

17 juin. — Pas de sulfonal.

18 juin. — 1 gramme. Urines : 105 grammes. Hématoporphyrine. Urée : 9 gr. 775 par litre.

19 juin. — 1 gr. 05. A 8 h. 45 T. = 39° 5. A 11 heures T. = 39° 2. Sommeil profond survenant à 9 h. 30. Pas de période d'excitation.

20 juin. — Pas de sulfonal. L'animal semble ivre. 8 h. 40 T. = 39° 5

21 juin. — 1 gr. 10 centigrammes. Sommeil. Urines : 120 grammes. Hématoporphyrine. Urée : 7 gr. 462 par litre.

22 juin. — Pas de sulfonal. Sommeil. Par moments, l'animal se réveille et tombe sur le flanc. A 8 h. 30 T. = 39°5. A 11 h. 30 T. = 39° 4.

23 juin. — Pas de sulfonal.

24 juin. — Sulfonal 1 gr. 15 centigrammes. Sommeil ; symptômes d'ivresse.

25 juin. — Pas de sulfonal. T. = 39° 2.

26 juin. — 1 gr. 20 centigrammes. Sommeil.

Pas de sulfonal les jours suivants.

30 juin. — 1 gr. 30. Torpeur, puis sommeil.

1er juillet. — Pas de sulfonal. L'animal semble hébété et se tient difficilement sur ses pattes. Pas de tremblements ni de convulsions cloniques. Pas de dyspnée ni de troubles de la respiration. Par instants, vacillements, puis chute sur le flanc.

2 juillet. — 1 gr. 35. Trois quarts d'heure après, sommeil.

3 juillet. — 1 gr. 35. Sommeil.

4 juillet. — Au matin nous trouvons l'animal étendu sur le flanc, les pattes agitées de mouvements convulsifs. Respiration stertoreuse. T. = 38° 1.

5 juillet. — Même état; convulsions cloniques et toniques. Myosis et hyperesthésie. T. = 37° 8.

6 juillet. — L'animal semble dormir. Petits frémissements par tout le corps. Pas de réaction quand on le pince; inspirations longues et espacées. Convulsions cloniques.

Mort le 7 juillet.

Autopsie. — Congestion des reins et du foie. Pas d'altérations du côté des autres organes. L'examen microscopique ne révèle rien de particulier.

CONCLUSIONS

1° Le sulfonal est un agent hypnotique utile quoiqu'il ne soit pas toujours absolument efficace.

2° Il présente sur les autres hypnotiques l'avantage de n'avoir ni odeur, ni saveur et de n'exercer aucune influence sur les organes essentiels de la vie.

3° La dose est variable et dépend de la susceptibilité individuelle; il faudra toujours débuter par de faibles doses.

4° Lorsque l'insomnie est le fait d'une toux irritante ou de douleurs non franchement névralgiques, l'emploi du sulfonal est contre-indiqué. On devra, au contraire, l'administrer dans l'insomnie simple, dans celle des vieillards et des aliénés.

5° La présence de l'hématoporphyrine dans les urines, permettra souvent de reconnaître l'intoxication avant l'apparition des autres symptômes particuliers et fera suspendre une médication dangereuse.

6° L'intoxication, par de faibles doses de sulfonal, paraît tenir à une idiosyncrasie particulière.

7° Chez les animaux, l'ingestion du sulfonal aux doses subtoxiques, produit une élévation de la température ; on note aussi des troubles spéciaux de la motilité et de la sensibilité.

Vu bon à imprimer :
Le Président de la Thèse,
Dr X. ARNOZAN.
Bordeaux, le 14 juillet 1895.

Vu : *Le Doyen* :
A. PITRES

Vu et permis d'imprimer :
Bordeaux, le 15 juillet 1895.
Le Recteur :
A. COUAT

INDEX BIBLIOGRAPHIQUE

1888 ALGÉRI. — *Riforma médica*, 8 oct.

BAUMANN. — *Berichte der deut. chem. Gesel.*, XVIII, p. 883 ; XIX, p. 2803.— BAUMANN et KAST. — *Zeit. für. phys. chim.*, p. 52.

CRAMER. — *Therap. Monatsh.*, n° 8 ; *Münch. Med. Wochenschr.*, XXXV, p. 24.

ENGELMANN. — *Münch. med. Wochenschr.*, n° 42. — EWALD. — *Berl. Klin. Wochenschr.*, p. 516.

FRAENKEL. — *Berlin. Klin. Wochenschr.*, XXV, p. 611. — FRANZ. — *Therap. Monatsh.*, p. 119. — FUNAIOLI et RAIMONDI. — *Arch. ital. mal. nevr.*, sept, nov.

GARNIER. — Note sur le sulfonal. *Progrès méd.*, 13 oct., 27 oct.

HEINE. — *Therap. Monatsh.*, p. 458.

JOHNSON. — *Med. News. Phila.*, III. p. 266. — JOACHIM. — *Therap. Monatsh.*, p. 227.

KAST. — *Berlin. Klin. Wchnschr.*, XXV, p. 309 ; *Therap. Monatsh.*, II, p. 316. — KIEFFER. — *Contribution à l'étude du sulfonal.* Th. Nancy.

LANGGAARD et RABOW. — *Therap. Monatsh.*, II, p. 237. — LOVEGROWE. — *Brit. med. Journ.*, mai. — LÉPINE. — *Sem. méd.*, p. 441. — LOJOCONO. — *Psychiatria*, p. 185.

MATHES. — *Centralbl. f. Klin. Med.*, n° 50. — MÜLLER. — *Therap. Monatsh.*, p. 378.

OESTREICHER. — *Berlin. Klin. Wchnschr.*, p. 501. — OTTO. — *Allg. Ztschr. f. Psych.*, etc., XIV, p. 399.

Rabbas. — Ueber die Wirkung des Sulfonals. *Berlin. Klin. Wchnschr.*, XXV, p. 330. — Rosenbach. — *Berlin. Klin. Wchnschr.*, XXV, p. 481, — Rosin. — *Berlin. Klin. Wchnschr.*, XXV, p. 499. — Ruyschweyh. — *Nevrol. Centralblatt*, VII, p. 593.

Sachs. — *Med. and Surg. Reporter*, IX, p. 454. — Salgo. — *Wien. med. Wchnschr.*, XXXVIII, p. 475. — Salvetat. — *Etude sur le sulfonal comme médicament hypnotique*, th. Montpellier. — Schotten. — *Therap. Monatsh.*, p. 555. — Schmey. — Id., p. 319. — Schmith. — Id., p. 507. Schwalbe. — *Deutsch. med. Wochenschrift*, XIV, p. 499.

Wendt. — *Med. Rec.*, XXXVIII, p. 597.

Zerner. — *Wien. med. Wchnschr.*, p, 1514 et 1516.

1889 Bonnefoy. — *Contrib. à l'ét. du sulf. comme méd. hypnot.*, th. Montpellier. Bottrich. — *Therap. Monatsh.*, p. 123. — Burnett. — *N.-Y. med Journ.*, p. 238.

Constantin Paul. — *Bull. soc. thérap.*

Dauthuille. — *Etude sur le sulfonal.* Th. Paris.

Egasse. — Le sulfonal. *Bull. gén. thérap.*, p. 210.

Field, — *Therap. Gaz.* p. 591. — Fischer. — *Neurol. Centralbl.* p. 196.

Huchard. — *Bull. soc. thérap.*

Kirsch. — *Berlin. Klin. Wchnschr.*, p. 128. — Knoblauch. — *Therap. Monatsh.*, III, p. 495. — Kornfeld et Lœwenthal. — *Wien. Klin. Wchnschr.*, p. 27 et 29.

Lazzaro et Lojocono. — Studio sperimentale e clinico sul sulfonale. *Sicilia med.*, I, p. 840. — Langgaard. — *Therap. Monatsh.*, oct. — Lépine. — *Sem. méd.*, p. 141. — Liebreich. — *Therap. Monatsh.*, déc. — Lowenthal. — Id. p. 90.

Mabon. — *Therap. Monatsh.*, p. 571. — Mairet. — *Bull. méd.*, p. 243, 260, 387, 403. — Marandon de Montyel. — *France méd.*, II, p. 1566, 1577, 1589, 1602, 1613. *Ann. med.-psych.*, IX, p. 485; X, p. 123. — Moutard-Martin. — *Soc. thérap.*

Petitt. — Death from sulphonal. *Med. News. Phila,,* IV, p. 165.

Ulmann. — *Corresp. Blatt. f. Schweiz. Aerzte.*, n° 20

Wolf. — *Die Wirkung des Sulfonals. Wurzbourg,* in-8.

1890 Abrams. — Sulfonal. *N. Engl. Month. Danbury, Conn.*, p. 110. — Andrews (E.). Painfull muscular spasms after fracture perfectly controlled by sulphonal. *N. Engl. M. Danbury. Conn.*, X, p. 116.

Clerval. — *Du sulfonal*. Th. Paris.

Dillingham. — *Med. Rec.*, XXXVIII, p. 664.

Enon. — *Le sulfonal, son action dans l'épilepsie*. Th. Paris.

1890 Field. — *New. Engl. Month. Danbury, Conn.*, IX, p. 433.

Gordon. — *Brit. med. Journ.*, I, p. 710. — Gilbert. — Sur le sulfonal., *Gaz. hebd. med. et chir.*, 21 juin, p. 290.

Hutchinson. — Unpleasant consequences from the use of sulphonal. *Arch. surg.*, I, p. 177.

Knaggs. — A fatal case of sulphonal poisoning. *Brit. med. journ.*, 25 oct., p. 955.

Lambling. — Des nouveaux somnifères; le sulfonal, les sulfones en général. *Med. mod.*, p. 268.

Maerle. — *Contr. à l'ét. du sulf. et de son act. chez les aliénés*. Th. Paris.

Roubinowitch. — Sur le sulfonal chez les aliénés. *Progr. med.*, XI, p. 514.

Schotten. — Ein weiterer Fall von Sulfonalexanthem. *Therap. Monat.*, IV, p. 187. — Sée (G.). — Nouveaux somnifères : sulfonal. *Med. mod.*, I, p. 441.

Umpfenbach. — Zur Sulfonal-und Chloralamid-Therapie. *Therap. Monatsh.*, IV, p. 66.

Vorster. — Die methodische Sulfonalbehandlung bei Geisteskranken. *Allg. Ztschr. f. Psych.*, XIV, p. 29.

1891 Bresslauer. — *Wien. med. Bl.*, XXV, p. 3. — Burnett. — Some points in the use of sulphonal. *Kansas City. M. Index*, XII, p. 289.

Geill. — Sulfonal-og sulfonalgiftning. *Hosp. Tid., Kjobenh.*, 3, R,, IX,p. 797.

Hahn. — Ueber der Einfluss des Sulfonals auf den Eiweisszerfall. *Archiv. f. path. Anat.*, etc., CXXV, p. 182.

Joll. — Ueber das chemische Verhalten der Harne nach Sulfonal-Intoxication. *Internat. Klin. Rundschau*, V, p. 1913, 1953.

Neisser. — Ein Fall von Sulfonalvergiftung. *Deutsch. med. Wchnschr.*, XVII, p. 702.

Stewart. — A new mode of exhibiting sulphonal. *Med. New. Phila.*; I, p. 132. — Sgobbo. — Modificazioni del polso del cervello e dell' avambraccio dietro la somministrazione del solfonale. *Ann. di nerrol.* Torino, IX, p. 89.

1892 Baumann. — Notiz zum physiologischen Verhalten des Sulfonals. *Centrabl. f. d. med. Wissensch.*, XXX, p. 898.

Kast. — Zur Kentniss der Sulfonalwirkung. *Arch. f. exper. Path. u. Pharm.* XXXI, p. 69. — Kober. — Ueber Sulfonalwirkung. *Centralbl. f. Klin med.*, XIII, p. 185.

Reinfuss. — Ein weiterer Fall von Sulfonalvergiftung. *Wien. med. Bl.*, XV, p. 6.

Smith. — The chemico-physiology of sulphonal. *Practitioner. Lond.*, XIX, p. 113.

1893 Lépine. — *Sem. med.*, nº 4. p. 25.

Schœffer (E.). — Zur Kentniss der Sulfonalwirkung, *Therap. Monatsh.*, VIII, p. 57.

1894 Morro. — Wirkung des Sulfonals, Trionals u. Tetronals. *Deutsch. med. Wchnschr.*, nº 34.

Müller. — Du bicarbonate de soude dans le traitement de l'intoxication chronique par le sulfonal. *Sim. med.*, nº 27.

Bordeaux. — Imprimerie du MIDI, 91, rue Porte-Dijeaux.